



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **127900** (13) **C2**
(51) МПК (2024.01)

A61K 31/5517 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

A61K 47/68 (2017.01)

A61P 35/00

A61P 39/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **a 2021 00090**

(22) Дата подання заявки: **14.06.2018**

(24) Дата, з якої є чинними
права інтелектуальної
власності: **08.02.2024**

(31) Номер попередньої
заявки відповідно до
Паризької конвенції: **1709440.0,
1709444.2,
1710495.1,
1710494.4,
1720542.8,
1720543.6,
1802679.9,
1808473.1**

(32) Дата подання
попередньої заявки
відповідно до
Паризької конвенції: **14.06.2017,
14.06.2017,
30.06.2017,
30.06.2017,
08.12.2017,
08.12.2017,
20.02.2018,
23.05.2018**

(33) Код держави-учасниці
Паризької конвенції,
до якої подано
попередню заявку: **GB,
GB,
GB,
GB,
GB,
GB,
GB,
GB**

(41) Публікація відомостей
про заявку: **10.02.2021, Бюл.№ 6**

(46) Публікація відомостей
про державну
реєстрацію: **07.02.2024, Бюл.№ 6**

(86) Номер та дата
подання міжнародної
заявки, поданої
відповідно до
Договору РСТ **PCT/EP2018/065873,
14.06.2018**

(72) Винахідник(и):

**Фейнгольд Джей Маршалл (US),
Унгар Девід Родні (US)**

(73) Володілець (володільці):

**Ейдісі ТЕРАПЬЮТІКС СА,
Route de la Corniche 3b, 1066 Epalinges,
Switzerland (CH),
МЕДІММУНЕ ЛІМІТЕД,
Milstein Building, Granta Park, Cambridge,
Cambridgeshire CB21 6GH, United Kingdom
(GB)**

(74) Представник:

**Кістерський Тимофій Арсенійович,
реєстр. №457**

(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:

WO 2014/057117 A1, 17.04.2014

WO 2016/166298 A1, 20.10.2016

WO 2015/052534 A1, 16.04.2015

UA 127900 C2

(54) СХЕМА ДОЗУВАННЯ ДЛЯ ВВЕДЕННЯ ADC ДО CD19

(57) Реферат:

Винахід належить до лікування патологічних станів, таких як рак, із застосуванням кон'югатів

антитіло-лікарський засіб (ADC) - введення ADC, які зв'язуються з CD19 (CD19-ADC).

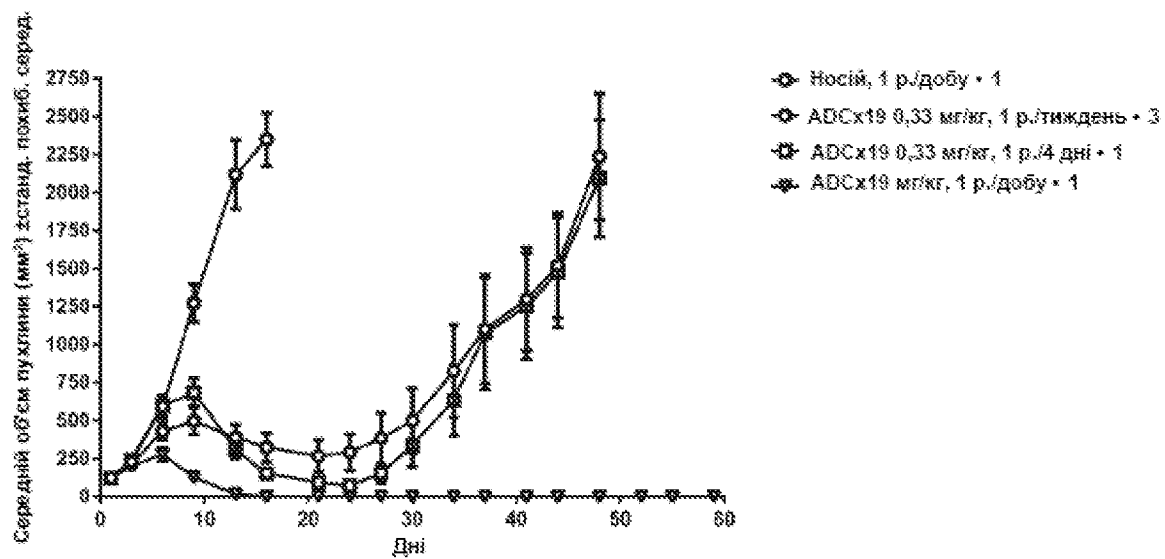


Fig. 2

ОБЛАСТЬ ТЕХНІКИ

Даний винахід відноситься до лікування патологічних станів, таких як рак, із застосуванням кон'югатів антитіло-лікарський засіб (ADC). Зокрема, даний винахід відноситься до введення ADC, які зв'язуються з CD19 (CD19-ADC).

5 РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Терапія антитілами

Терапія антитілами (терапевтичні засоби на основі антитіл) була розроблена для націленого (таргетного) лікування суб'єктів з раком, імунологічними й ангіогенними порушеннями (Carter, P. (2006) *Nature Reviews Immunology* 6:343-357). Застосування кон'югатів антитіло-лікарський засіб (ADC), тобто імунокон'югатів, для локальної доставки цитотоксичних або цитостатичних агентів, тобто лікарських засобів для знищення або інгібування пухлинних клітин у лікуванні раку, націлює доставку лікарської групи до пухлин, а також внутрішньоклітинне накопичення в них, у той час як системне введення цих лікарських агентів у некон'югованій формі може призвести до неприйнятних рівнів токсичності для нормальних клітин (Xie et al (2006) *Expert. Opin. Biol. Ther.* 6(3):281-291; Kovtun et al (2006) *Cancer Res.* 66(6):3214-3121; Law et al (2006) *Cancer Res.* 66(4):2328-2337; Wu et al (2005) *Nature Biotech.* 23(9):1137-1145; Lambert J. (2005) *Current Opin. in Pharmacol.* 5:543-549; Hamann P. (2005) *Expert Opin. Ther. Patents* 15(9):1087-1103; Payne, G. (2003) *Cancer Cell* 3:207-212; Trail et al (2003) *Cancer Immunol. Immunother.* 52:328-337; Syrigos and Epenetos (1999) *Anticancer Research* 19:605-614).

20 CD19

CD19 являє собою мембранний рецептор масою 95 кДа, який експресується на ранній стадії диференціювання В-клітин і продовжує експресуватися до моменту запуску остаточного диференціювання В-клітин (Pezzutt-et al.(1987), *J. Immunol* 138:2793; Tedder et al (1994) *Immunol Today* 15:437). Позаклітинний домен CD19 містить два домени, подібних імуноглобуліну (Ig), типу 32, розділених меншим доменом, приєднаним за рахунок дисульфідного зв'язку. Цитоплазматичний домен CD19 має унікальну структуру, але є висококонсервативним у людини, миші та морської свинки (Fujimoto-et al., (1998) *Semin Immunol.*10:267). CD19 є частиною білкового комплексу, виявленого на клітинній поверхні В-лімфоцитів. Білковий комплекс включає CD19, CD21 (рецептор комплементу, 2 типу), CD81 (TAPA-1) і CD225 (Leu-13) (Fujimoto, див. вище).

CD19 є важливим регулятором трансмембранних сигналів в В-клітинах. Збільшення або зменшення щільності CD19 на клітинній поверхні впливає на розвиток і функціонування В-клітин, що призводить до таких захворювань, як аутоімунна реакція або гіпогаммаглобулінемія. Комплекс CD19 підсилює відповідь В-клітин на антиген *in vivo* за рахунок зшивання двох окремих комплексів передачі сигналів, виявлених на мембранах В-клітин. Два комплекси передачі сигналів, асоційовані з мембранними IgM і CD19, активують фосфоліпазу C (PLC) за допомогою різних механізмів. Зшивання CD19 і рецептора В-клітин зменшує кількість молекул IgM, необхідних для активації PLC. CD19 також виконує функцію спеціалізованого адаптерного білка для ампліфікації кіназ із сімейства Arc (Hasegawa et al, (2001) *J Immunol* 167:3190).

Було показано, що зв'язування CD19 як підсилює, так й інгібує активацію та проліферацію В-клітин, залежно від кількості зшивок, що відбуваються (Tedder, 1994, *Immunol. Today* 15:437). CD19 експресується на більше ніж 90 % В-клітинних лімфом й, як було передбачено, впливає на ріст лімфом *in vitro* і *in vivo*.

Варіанти терапевтичного застосування ADC до CD19

Була розкрита ефективність кон'югата антитіло-лікарський засіб, що містить антитіло до CD19 (ADC до CD19), наприклад, у лікуванні раку - див., наприклад, WO2014/057117 і WO2016/166298.

Тривають дослідження з подальшого поліпшення ефективності, переносимості та клінічної застосовності ADC до CD19. З цією метою автори даного винаходу виявили клінічно переважні схеми (режими) дозування для введення ADC до CD19.

КОРОТКИЙ ОПИС

У ході лікування суб'єктів із застосуванням CD19-ADC автори даного винаходу розробили схеми дозування, які забезпечують поліпшену ефективність, дієвість та/або переносимість лікування CD19-ADC. Цікаво відзначити, що було виявлено, що параметри, необхідні для оптимальної ефективності, дієвості та/або переносимості лікування, різнилися у підгрупах показань.

Лімфоми

Під час лікування когорти суб'єктів з рецидивуючою або рефрактерною неходжкінською лімфомою, що походить з В-клітинної лінії (В-НХЛ), із застосуванням однократної дози CD19-

ADC на 3-тижневий цикл лікування, автори даного винаходу відзначили, що повторне дозування кожні три тижні погано переноситься або не є необхідним при дозах 120 мкг/кг і вище:

- 3 шести пацієнтів з відповіддю на лікування, що одержали 120 мкг/кг (чотири повні ремісії, дві часткові ремісії), чотирьом потрібна була відстрочка щонайменше однієї дози під час лікування (з 3 по 7 цикли лікування) через небажані явища, й у двох лікування було припинено.

- 3 трьох пацієнтів, що одержали 150 мкг/кг, одержали від 2 до 3 циклів лікування CD19-ADC, перш ніж потрібна була відстрочка дози через побічні ефекти. Відстрочка в остаточному підсумку призвела до виключення з дослідження внаслідок повільного дозволу різних видів токсичності.

- 3 6 пацієнтів, що одержали 200 мкг/кг, п'ятеро досягли повної відповіді, а інші досягли часткової відповіді. Однак всі пацієнти мали деякі ознаки токсичності наприкінці другого або третього циклу лікування.

Крім того, фармакокінетичні дослідження свідчать про те, що CD19-ADC не виводиться швидко із кровотоку, при цьому залишкові рівні наприкінці кожного 3-тижневого циклу лікування підтримуються на відносно високому рівні або навіть поступово збільшуються з кожним циклом лікування.

Відповідно, автори даного винаходу дійшли висновку, що зменшення дози CD19-ADC та/або збільшення тривалості кожного циклу лікування забезпечить більш ефективне довгострокове лікування суб'єктів з лімфомою, передбачаючи доцільний вплив CD19-ADC, щоб забезпечити ефективність при максимальному збільшенні довгострокової переносимості в результаті зменшення накопичення CD19-ADC.

Відповідно, частина предмета даного винаходу відноситься до застосування CD19-ADC у схемах зі зменшенням дози та/або зі збільшенням тривалості дозування для лікування проліферативних захворювань. Очікується, що ці схеми зі зменшенням дози та/або зі збільшенням тривалості дозування будуть асоційовані з рядом клінічних переваг, включаючи зменшення токсичності та побічних ефектів, а також наступним розширенням популяції, що підходить для лікування, для включення суб'єктів з непереносимістю побічних ефектів відомих схем дозування.

Переважно схеми зі зменшенням дози та/або зі збільшенням тривалості дозування, описані в даній заявці, застосовують, коли проліферативне захворювання являє собою лімфому. Наприклад, проліферативне захворювання може являти собою неходжкінську лімфому, таку як дифузійна великоклітинна В-клітинна лімфома (DLBCL), фолікулярна лімфома (FL), лімфома з клітин мантийної зони (MCL), хронічна лімфоцитарна лімфома (ХЛЛ), мікроглобулінемія Вальденстрема, лімфома Беркітта та В-клітинна лімфома з клітин крайової зони (MZBL).

Згідно з першим аспектом даного винаходу запропонований спосіб лікування проліферативного захворювання в суб'єкта, причому зазначений спосіб включає введення суб'єкту CD19-ADC, при цьому зазначений CD19-ADC вводять суб'єкту в схемі зі зменшенням дози та/або зі збільшенням тривалості дозування.

CD19-ADC може являти собою ADCx19, описаний у даній заявці.

У даній заявці термін "схема зі зменшенням дози" використовується для опису схеми дозування, в якій загальна доза CD19-ADC, що вводиться у першому циклі лікування (далі називається "початкова доза"), перевищує загальну дозу CD19-ADC, що вводиться в одному або більше наступних циклах лікування. Схема зі зменшенням дози відрізняється від схеми постійного дозування, в якій початкова доза така сама, як і загальна доза, що вводиться в кожному наступному циклі лікування (див. "Постійне дозування" ("Constant") у таблиці 1 нижче).

У деяких випадках дозу, що вводиться, зменшують тільки в тому випадку, якщо суб'єкт досяг щонайменше стабільного захворювання [SD] наприкінці попереднього циклу лікування (тобто SD або кращої відповіді, такої як PR або CR).

Переважно початкову дозу зменшують не більше одного разу протягом лікування суб'єкта. У цих випадках загальна доза після зменшення дози далі називається "зменшена доза".

У деяких випадках дозу зменшують після першого циклу лікування. Іншими словами, початкову дозу вводять у першому циклі лікування, а зменшену дозу вводять у другому та наступних циклах лікування. Схема дозування "Зменшення" ("Taper") 6" у таблиці 1 являє приклад такої схеми дозування.

У деяких випадках дозу зменшують після другого циклу лікування. Іншими словами, початкову дозу вводять у кожному з першого та другого циклів лікування, а зменшену дозу вводять у кожному з третього та наступних циклів лікування. Схеми дозування "Зменшення дози 3", "Зменшення дози 4", "Зменшення дози 5" і "Зменшення дози 7" у таблиці 1 є прикладами такої схеми дозування.

У деяких випадках початкова доза становить щонайменше 120 мкг/кг. У деяких випадках початкова доза становить щонайменше 150 мкг/кг, наприклад, щонайменше 200 мкг/кг. У деяких випадках початкова доза становить приблизно 120, 150 або 200 мкг/кг. У деяких випадках зменшена доза становить приблизно 50 % від початкової дози. У деяких випадках зменшена
5 доза становить приблизно 60 мкг/кг. У деяких випадках зменшена доза становить приблизно 75 мкг/кг. У деяких випадках початкова доза становить приблизно 200 мкг/кг, а зменшена доза становить приблизно 60 мкг/кг. У деяких випадках початкова доза становить від приблизно 140 до 160 мкг/кг, а зменшена доза становить від приблизно 70 до 80 мкг/кг. У деяких випадках початкова доза становить приблизно 150 мкг/кг, а зменшена доза становить приблизно 75
10 мкг/кг.

У деяких випадках тривалість кожного циклу лікування становить 3 тижні.

У деяких випадках тривалість кожного циклу лікування становить 6 тижнів.

У даній заявці термін "схема зі збільшенням тривалості дозування" використовується для опису схеми дозування, в якій тривалість першого циклу лікування (далі називається "початкова тривалість") менше, ніж тривалість одного або більше наступних циклів лікування. Схема зі збільшенням тривалості дозування відрізняється від схеми постійного дозування, в якій початкова тривалість така сама, як і тривалість кожного наступного циклу лікування (див. "Постійне дозування" у таблиці 2 нижче).

У деяких випадках тривалість циклу лікування збільшують тільки в тому випадку, якщо суб'єкт досяг щонайменше стабільного захворювання [SD] наприкінці попереднього циклу лікування.

Переважно тривалість циклу лікування збільшують не більше одного разу протягом лікування суб'єкта. У цих випадках тривалість циклу лікування після збільшення тривалості далі називається "збільшена тривалість".

У деяких випадках тривалість циклу збільшують після першого циклу лікування. Іншими словами, перший цикл лікування являє собою початкову тривалість, а кожний з другого та наступних циклів лікування являє собою збільшену тривалість. Схема дозування "Тривалий ("Long") 4" у таблиці 2 є прикладом такої схеми дозування.

У деяких випадках тривалість циклу збільшують після другого циклу лікування. Іншими словами, кожний з першого та другого циклів лікування являє собою початкову тривалість, а кожний з третього та наступних циклів лікування являє собою збільшену тривалість. Схема дозування "Тривалий 3" у таблиці 2 є прикладом такої схеми дозування.

У деяких випадках початкова тривалість становить 3 тижні. У деяких випадках збільшена тривалість становить 6 тижнів.

Переважно в схемі зі зменшенням дози та зі збільшенням тривалості дозування початкову дозу зменшують не більше одного разу, а тривалість циклу лікування збільшують не більше одного разу протягом лікування суб'єкта.

У деяких випадках дозу, що вводиться, зменшують та/або тривалість циклу збільшують тільки в тому випадку, якщо суб'єкт досяг щонайменше стабільного захворювання [SD] наприкінці попереднього циклу лікування.

У деяких випадках зменшення дози та збільшення тривалості виконують після другого циклу лікування. Іншими словами, кожний з першого та другого циклів лікування має початкову дозу та початкову тривалість, а кожний з третього та наступних циклів лікування має зменшену дозу та збільшену тривалість.

У деяких випадках початкова доза становить щонайменше 120 мкг/кг. У деяких випадках початкова доза становить щонайменше 150 мкг/кг, наприклад, щонайменше 200 мкг/кг. У деяких випадках початкова доза становить приблизно 120, 150 або 200 мкг/кг. У деяких випадках зменшена доза становить приблизно 75 мкг/кг. У деяких випадках зменшена доза становить приблизно 60 мкг/кг. У деяких випадках початкова тривалість становить 3 тижні, а збільшена тривалість становить 6 тижнів. У деяких випадках початкова доза та початкова тривалість становлять, відповідно, приблизно 120 мкг/кг та три тижні, а зменшена доза та збільшена тривалість становлять, відповідно, приблизно 60 мкг/кг та шість тижнів. У деяких випадках початкова доза та початкова тривалість становлять, відповідно, приблизно 150 мкг/кг та три тижні, а зменшена доза та збільшена тривалість становлять, відповідно, приблизно 60 мкг/кг та шість тижнів. У деяких випадках початкова доза та початкова тривалість становлять, відповідно, від приблизно 140 до 160 мкг/кг та три тижні, а зменшена доза та збільшена тривалість становлять, відповідно, від приблизно 70 до 80 мкг/кг та три тижні. У деяких випадках початкова доза та початкова тривалість становлять, відповідно, приблизно 150 мкг/кг та три тижні, а зменшена доза та збільшена тривалість становлять, відповідно, приблизно 75 мкг/кг та три
60 тижні.

Суб'єкт може являти собою людину.

Суб'єкт може мати рак або могло бути визначено, що він має рак. Суб'єкт може мати або могло бути визначено, що він має CD19⁺ рак або CD19⁺ асоційовані з пухлиною непухлинні клітки, такі як CD19⁺ інфільтруючі клітини.

Переважно схеми зі зменшенням дози та/або зі збільшенням тривалості дозування, описані в даній заявці, застосовують, коли суб'єкт має лімфому, має підозру на лімфому або в нього діагностована лімфома. Наприклад, суб'єкт може мати неходжкінську лімфому, може мати підозру на неходжкінську лімфому або в нього може бути діагностована неходжкінська лімфома (НХЛ), така як дифузійна великоклітинна В-клітинна лімфома (DLBCL), фолікулярна лімфома (FL), лімфома з клітин мантийної зони (MCL), хронічна лімфоцитарна лімфома (ХЛЛ), мікроглобулінемія Вальденстрема, лімфома Беркитта й В-клітинна лімфома з клітин крайової зони (MZBL).

Згідно з іншими менше переважними варіантам реалізації суб'єкт може мати лейкоз, може мати підозру на лейкоз або в нього міг бути діагностований лейкоз, такий як лейкоз ворсистих клітин (HCL), варіант лейкозу ворсистих клітин (HCL-v) і гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ), такий як позитивний за філадельфійською хромосомою ГЛЛ (Ph⁺ ГЛЛ) або негативний за філадельфійською хромосомою ГЛЛ (Ph⁻ ГЛЛ).

Проліферативне захворювання може бути резистентним, рецидивуючим або рефрактерним.

Суб'єкт може мати або могло бути визначено, що він має рецидивуючу або рефрактерну неходжкінську лімфому, що походить з В-клітинної лінії (В-НХЛ).

У деяких випадках у суб'єкта діагностовано проліферативне захворювання до початку лікування із застосуванням CD19-ADC.

У деяких випадках спосіб додатково включає введення другої протиракової сполуки в комбінації з CD19-ADC.

Конкретно передбачені комбінації включають: CD19-ADC з ібрутинібом, CD19-ADC з дурвалумабом, CD19-ADC з ритуксимабом, CD19-ADC із цитарабіном і CD19-ADC з ритуксимабом і цитарабіном.

У деяких випадках схема зі зменшенням дози та/або зі збільшенням тривалості дозування зменшує токсичність або побічні ефекти лікування у порівнянні зі схемою з постійним рівнем дози та тривалістю циклу.

У деяких випадках схема зі зменшенням дози та/або зі збільшенням тривалості дозування підвищує ефективність лікування у порівнянні зі схемою з постійним рівнем дози та тривалістю циклу.

У деяких випадках CD19-ADC вводять внутрішньовенно.

Згідно з другим аспектом даного винаходу запропонований спосіб зменшення токсичності та/або побічних ефектів, асоційованих із введенням CD19-ADC суб'єкту, причому зазначений спосіб включає введення CD19-ADC у схемі зі зменшенням дози та/або зі збільшенням тривалості дозування, визначені в даній заявці.

Згідно з третім аспектом даного винаходу запропонований спосіб підвищення ефективності лікування, асоційованої із введенням CD19-ADC суб'єкту, причому зазначений спосіб включає введення CD19-ADC у схемі зі зменшенням дози та/або зі збільшенням тривалості дозування, визначені в даній заявці.

Згідно з четвертим аспектом даного винаходу запропонований спосіб відбору суб'єкта для лікування за допомогою схеми зі зменшенням дози та/або зі збільшенням тривалості дозування, описаної в даній заявці, причому зазначений спосіб відбору включає відбір для лікування суб'єктів, у яких CD19 експресується в тканині, що представляє інтерес.

Згідно з п'ятим аспектом даного винаходу запропонований упакований фармацевтичний продукт, що містить CD19-ADC, описаний у даній заявці, у комбінації з етикеткою або вкладишем, який вказує, що CD19-ADC слід вводити в схемі зі зменшенням дози та/або зі збільшенням тривалості дозування.

Згідно з даним винаходом також запропонований набір, який містить:

перший лікарський засіб, що містить CD19-ADC; та необов'язково,

вкладиш в упаковку або етикетку, що містить інструкції із введення CD19-ADC у схемі зі зменшенням дози та/або зі збільшенням тривалості дозування, описаній в даній заявці.

Згідно з шостим аспектом даного винаходу запропонований CD19-ADC, визначений у даній заявці, для застосування в способі лікування, описаному в даній заявці.

Згідно з сьомим аспектом даного винаходу запропоноване застосування CD19-ADC, визначеного в даній заявці, у виготовленні лікарського засобу для застосування в способі лікування, описаному в даній заявці.

Лейкози

Під час лікування когорти суб'єктів-людей з рецидивуючими або рефрактерними гострими лімфобластними лейкозами (ГЛЛ) із застосуванням однократної дози CD19-ADC на 3-тижневий цикл лікування автори даного винаходу відзначили, що для більшості пацієнтів концентрації ADC у плазмі, при вимірюванні в області нижньої межі кількісного визначення, і фармакокінетичні (ФК) параметри не піддавалися визначенню. У цих пацієнтів швидкий кліренс лікарського засобу був очевидним на ранніх етапах тимчасової динаміки. Це спостереження узгоджувалося зі спостереженням, що у низки пацієнтів, які досягли повного видужання (CR), був виявлений більше повільний кліренс ADC із плазми, який був очевидним до 2 циклу лікування.

Відповідно, автори даного винаходу шукали змінену схему дозування для поліпшення ефективності лікування CD19-ADC. Дані, зібрані на ряді різних ксенотрансплантатних моделей CD19+ проліферативного захворювання на мишах, вказують на те, що введення CD19-ADC у вигляді однократної дози в 1 день циклу лікування призвело до ефективного лікування, при цьому введення ідентичної загальної дози AD19-ADC у вигляді ряду менших часткових доз призвело до більше високих рівнів летальних випадків (див. Фігури 2 і 3).

Проте, автори даного винаходу зробили висновок, що фракціонування дози CD19-ADC й її введення з більше рівномірними інтервалами на протязом всього циклу лікування дозволить: (1) підтримувати на протязом всього циклу лікування більше постійний ефективний ступінь впливу ADC, (2) застосовувати більше високі загальні дози, але зі зниженими максимальними рівнями, що зменшить токсичність, асоційовану з максимальними рівнями впливу.

Без прив'язки до якої-небудь теорії, застосування таких схем фракціонованого дозування потенційно особливо переважно при таких захворюваннях як гострий лейкоз, при якому швидке вироблення циркулюючих мієлобластів діє як антигенний приймач для CD19-ADC. Це узгоджується з вивченням або впровадженням схем фракціонованого дозування в деяких інших способах лікування суб'єктів з лейкозом (Frey F, et al. Реферат 7002. Презентовано на: ASCO Annual Meeting; June 3-7, 2016; Chicago; Aue G, et al. Haematologica February 2010 95: 329-332; Taksin A, et al. Leukemia (2007) 21, 66-71. Опубліковано в Інтернеті 19 жовтня 2006).

Відповідно, частина предмета даного винаходу відноситься до застосування CD19-ADC у схемах фракціонованого дозування для лікування проліферативних захворювань, зокрема, лейкозів. Очікується, що ці фракціоновані схеми будуть асоційовані з рядом клінічних переваг, включаючи поліпшену ефективність, зменшену токсичність та побічні ефекти, а також з наступним розширенням популяції, що підходить для лікування, для включення суб'єктів з нестерпністю більше значних побічних ефектів відомих схем дозування.

Переважно схеми фракціонованого дозування, описані в даній заявці, застосовують, коли проліферативне захворювання являє собою лейкоз, такий як лейкоз ворсистих клітин (HCL), варіант лейкозу ворсистих клітин (HCL-v) і гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ), такий як позитивний за філадельфійською хромосомою ГЛЛ (Ph⁺ ГЛЛ) або негативний за філадельфійською хромосомою ОЛЛ (Ph⁻ ГЛЛ).

Згідно з восьмим аспектом даного винаходу запропонований спосіб лікування проліферативного захворювання в суб'єкта, причому зазначений спосіб включає введення суб'єкту CD19-ADC, при цьому зазначений CD19-ADC вводять суб'єкту в схемі фракціонованого дозування.

CD19-ADC може являти собою ADCx19, описаний у даній заявці.

У даній заявці термін "схема фракціонованого дозування" використовується для опису схеми дозування, в якій загальну дозу CD19-ADC, що вводиться протягом циклу лікування, вводять у вигляді серії з двох або більше часткових доз протягом циклу лікування. У даній заявці термін "часткова доза" використовується для позначення дози ADC, яка є частиною загальної дози ADC, яка повинна бути введена в циклі лікування. Сума всіх часткових доз, доставлених у циклі лікування, дорівнює загальній дозі. Схема фракціонованого дозування відрізняється від схеми "однократного" дозування, в якій загальну дозу CD19-ADC, що вводиться в циклі лікування, вводять у вигляді однократної дози на початку циклу лікування.

Переважно загальну дозу CD19-ADC вводять у вигляді часткових доз однакового розміру, рівномірно розподілених на протязом всього циклу лікування. Особливо переважним є введення суб'єкту один раз на тиждень. У деяких випадках загальну дозу CD19-ADC вводять протягом тритижневого циклу лікування у вигляді 3 рівних часткових доз, при цьому часткову дозу вводять один раз на тиждень. Наприклад, із введенням часткової дози в 1, 8 і 15 дні 3-тижневого циклу лікування. Інші ознаки схем фракціонованого дозування обговорюються в даній заявці.

Суб'єкт може являти собою людину. Суб'єкт може мати рак або може бути визначено, що він має рак. Суб'єкт може мати або могло бути визначено, що він має CD19⁺ рак або CD19⁺ асоційовані з пухлиною непухлинні клітини, такі як CD19⁺ інфільтруючі клітини.

Переважно схеми фракціонованого дозування, описані в даній заявці, застосовують, коли суб'єкт має, приблизно має (є підозра на) або в нього діагностований лейкоз. Наприклад, суб'єкт може мати лейкоз, у нього може бути підозра на лейкоз або в нього може бути діагностований лейкоз ворсистих клітин (волосатоклітинний лейкоз, HCL), варіант лейкозу ворсистих клітин (HCL-v) і гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ), такий як позитивний за філадельфійською хромосомою ГЛЛ (Ph⁺ ГЛЛ) або негативний за філадельфійською хромосомою ГЛЛ (Ph⁻ ГЛЛ).

Згідно з іншими менше переважними варіантам реалізації суб'єкт може мати лімфому, може мати підозру на лімфому або в нього може бути діагностована лімфома. Наприклад, неходжкінська лімфома, така як дифузійна великоклітинна В-клітинна лімфома (DLBCL), фолікулярна лімфома (FL), лімфома з клітин мантийної зони (MCL), хронічна лімфоцитарна лімфома (ХЛЛ), мікроглобулінемія Вальденстрема, лімфома Беркітта та В-клітинна лімфома з клітин крайової зони (MZBL).

Проліферативне захворювання може бути резистентним, рецидивуючим або рефрактерним.

Суб'єкт може мати або могло бути визначено, що він має рецидивуючі або рефрактерні гострі лімфобластні лейкози, що походять з В-клітинної лінії (В-ГЛЛ).

У деяких випадках у суб'єкта діагностовано проліферативне захворювання до початку лікування із застосуванням CD19-ADC.

У деяких випадках спосіб також включає введення другої протиракової сполуки в комбінації з CD19-ADC.

У деяких випадках схема фракціонованого дозування зменшує токсичність або побічні ефекти лікування у порівнянні зі схемою введення однократної дози на цикл лікування.

У деяких випадках схема фракціонованого дозування збільшує ефективність лікування у порівнянні зі схемою введення однократної дози на цикл лікування.

У деяких випадках CD19-ADC вводять внутрішньовенно.

Згідно з дев'ятим аспектом даного винаходу запропонований спосіб зменшення токсичності та/або побічних ефектів, асоційованих із введенням CD19-ADC суб'єкту, причому зазначений спосіб включає введення CD19-ADC у схемі фракціонованого дозування, визначеній в даній заявці.

Згідно з десятим аспектом даного винаходу запропонований спосіб підвищення ефективності лікування, асоційованої із введенням CD19-ADC суб'єкту, причому зазначений спосіб включає введення CD19-ADC у схемі фракціонованого дозування, визначеній у даній заявці.

Згідно з одинадцятим аспектом даного винаходу запропонований спосіб відбору суб'єкта для лікування за допомогою схеми фракціонованого дозування, описаної в даній заявці, причому зазначений спосіб відбору включає відбір для лікування суб'єктів, у яких CD19 експресується в тканині, що представляє інтерес.

Згідно з дванадцятим аспектом даного винаходу запропонований упакований фармацевтичний продукт, що містить CD19-ADC, описаний у даній заявці, у комбінації з етикеткою або вкладишем, що вказує, що CD19-ADC слід вводити в схемі фракціонованого дозування.

Згідно з даним винаходом також запропонований набір, який містить:

перший лікарський засіб, що містить CD19-ADC; і необов'язково, вкладиш в упаковку або етикетку, що містить інструкції із введення CD19-ADC у схемі фракціонованого дозування, описаній в даній заявці.

Згідно з тринадцятим аспектом даного винаходу запропонований CD19-ADC, визначений у даній заявці, для застосування в способі лікування, описаному в даній заявці.

Згідно з чотирнадцятим аспектом даного винаходу запропоноване застосування CD19-ADC, визначеного в даній заявці, в одержанні лікарського засобу для застосування в способі лікування, описаному в даній заявці.

ДОКЛАДНЕ РОЗКРИТТЯ

Як більше докладно описано нижче, автори даного винаходу дійшли висновку, що CD19-ADC, визначені в даній заявці, при введенні в схемах зі зменшенням дози та/або зі збільшенням тривалості дозування для лікування лімфом, мають поліпшену ефективність та/або зменшену токсичність у порівнянні з тими, які спостерігаються при введенні ADC у схемі з постійним розміром дозування та тривалістю циклу лікування.

Таким чином, згідно з першим аспектом даного винаходу запропонований спосіб лікування проліферативного захворювання в суб'єкта, причому зазначений спосіб включає введення

суб'єкту CD19-ADC, при цьому зазначений CD19-ADC вводять суб'єкту в схемах зі зменшенням дози та/або зі збільшенням тривалості дозування.

Крім того, автори даного винаходу дійшли висновку, що CD19-ADC, визначені в даній заявці, при введенні в схемі фракціонованого дозування для лікування лейкозу, мають поліпшену ефективність та/або зменшену токсичність у порівнянні з тими, які спостерігаються при введенні еквівалентної кількості ADC у вигляді однократної дози.

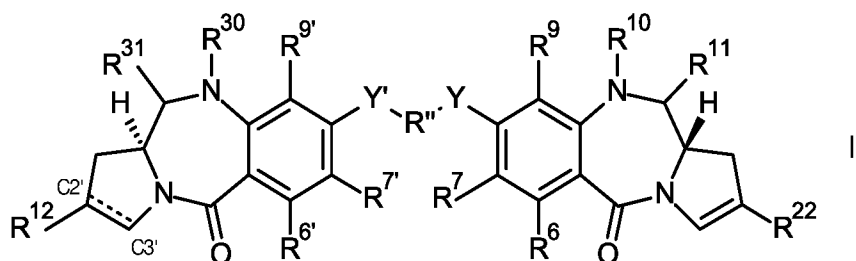
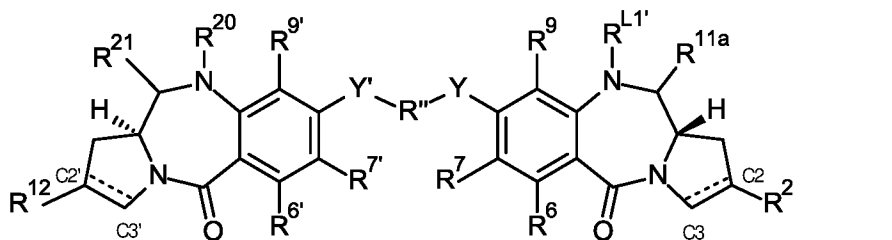
Таким чином, згідно з восьмим аспектом даного винаходу запропонований спосіб лікування проліферативного захворювання в суб'єкта, причому зазначений спосіб включає введення суб'єкту CD19-ADC, при цьому зазначений CD19-ADC вводять суб'єкту в схемі фракціонованого дозування.

Ці результати забезпечують додаткові можливості для таких CD19-ADC, що має на увазі нові терапевтичні ситуації для застосування, наприклад, відносно груп пацієнтів з підвищеною чутливістю до токсичності CD19-ADC або відносно груп пацієнтів, яким потрібні більше високі дози CD19-ADC для ефективного лікування.

ADC до CD19

У даній заявці термін "CD19-ADC" відноситься до ADC, в якому антитільний компонент являє собою антитіло до CD19. Термін "ПБД-ADC" відноситься до ADC, в якому компонент лікарського засобу являє собою діючу піролобензодіазепінову групу (PBD, ПБД). Термін "ADC до CD19" відноситься до ADC, в якому антитільний компонент являє собою антитіло до CD19, а компонент лікарського засобу являє собою діючу ПБД-групу.

ADC може містити кон'югат формули L-(D^L)_p, де D^L являє собою формулу I або II:



у яких:

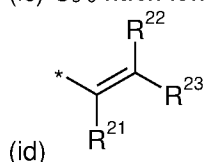
L являє собою антитіло (Ab), яке являє собою антитіло, яке зв'язується з CD19;

якщо між C2' і C3' є присутнім подвійний зв'язок, R¹² вибраний з групи, що складається з:

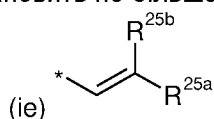
(ia) C₅₋₁₀ арильної групи, необов'язково заміщеної одним або більше замісниками, вибраними з групи, що включає: галоген, нітро, ціано, простий ефір, карбокси, складний ефір, C₁₋₇ алкіл, C₃₋₇ гетероцикліл і біс-оксі-C₁₋₃ алкілен;

(ib) C₁₋₅ насиченого аліфатичного алкілу;

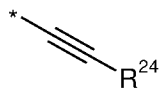
(ic) C₃₋₆ насиченого циклоалкілу;



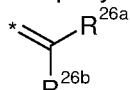
(id) , де кожний з R²¹, R²² і R²³ незалежно вибраний з H, C₁₋₃ насиченого алкілу, C₂₋₃ алкенілу, C₂₋₃ алкінілу та циклопропілу, причому загальне число атомів вуглецю в групі R¹² становить не більше 5;



(ie) , де один із R^{25a} і R^{25b} являє собою H, а інший вибраний з: фенілу, причому зазначений феніл необов'язково заміщений групою, вибраною з галогену, метилу, метокси, піридилу; та тіофенілу; і



(if) , де R^{24} вибраний з: H; C_{1-3} насиченого алкілу; C_{2-3} алкенілу; C_{2-3} алкінілу; циклопропілу; фенілу, причому зазначений феніл необов'язково заміщений групою, вибраною з галогену, метилу, метокси; піридилу; та тіофенілу; якщо між $C2'$ і $C3'$ є присутнім одинарний зв'язок,



5 R^{12} являє собою , де R^{26a} і R^{26b} незалежно вибрані з H, F, C_{1-4} насиченого алкілу, C_{2-3} алкенілу, причому алкільні й алкенільні групи необов'язково заміщені групою, вибраною з C_{1-4} алкіламідо й C_{1-4} алкілового складного ефіру; або, якщо один з R^{26a} і R^{26b} являє собою H, інший вибраний з нітрилу й C_{1-4} алкілового складного ефіру;

R^6 і R^9 незалежно вибрані з H, R, OH, OR, SH, SR, NH_2 , NHR, NRR', нітро, Me_3Sn і галогену;

10 де R і R' незалежно вибрані з необов'язково заміщених C_{1-12} алкільних, C_{3-20} гетероциклільних і C_{5-20} арильних груп;

R^7 вибраний з H, R, OH, OR, SH, SR, NH_2 , NHR, NHRR', нітро, Me_3Sn і галогену;

15 R" являє собою C_{3-12} алкіленову групу, ланцюг якої може перериватися одним або більше гетероатомами, наприклад, O, S, NR^{N2} (де R^{N2} являє собою H або C_{1-4} алкіл), і/або ароматичними кільцями, наприклад, бензолом або піридином;

Y і Y' вибрані з O, S або NH;

R^6 , R^7 , R^9 вибрані з тих же груп, як і R^6 , R^7 і R^9 , відповідно;

[Формула I]

$R^{L1'}$ являє собою лінкер для з'єднання з антитілом (Ab);

20 R^{11a} вибраний з OH, ORA, де RA являє собою C_{1-4} алкіл, і SO_2M , де z являє собою 2 або 3, а M являє собою одновалентний фармацевтично прийнятний катіон;

R^{20} і R^{21} або разом утворюють подвійний зв'язок між атомами азоту та вуглецю, з якими вони зв'язані, або;

R^{20} вибраний з H і R^C , де R^C являє собою кепуючу групу;

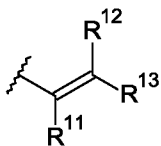
25 R^{21} вибраний з OH, OR^A і SO_2M ;

якщо між $C2$ і $C3$ є присутнім подвійний зв'язок, R^2 вибраний із групи, що складається з:

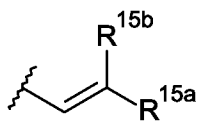
(ia) C_{5-10} арильної групи, необов'язково заміщеної одним або більше замісниками, вибраними з групи, що включає: галоген, нітро, ціано, простий ефір, карбокси, складний ефір, C_{1-7} алкіл, C_{3-7} гетероциклілі і біс-оксі- C_{1-3} алкілен;

30 (ib) C_{1-5} насиченого аліфатичного алкілу;

(ic) C_{3-6} насиченого циклоалкілу;



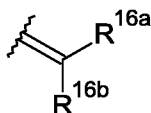
(id) , де кожний з R^{11} , R^{12} і R^{13} незалежно вибраний з H, C_{1-3} насиченого алкілу, C_{2-3} алкенілу, C_{2-3} алкінілу та циклопропілу, причому загальне число атомів вуглецю в групі R^2 становить не більше 5;



35 (ie) , де один із R^{15a} і R^{15b} являє собою H, а інший вибраний з: фенілу, причому зазначений феніл необов'язково заміщений групою, вибраною з галогену, метилу, метокси; піридилу; та тіофенілу; і



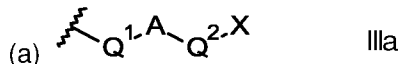
40 (if) , де R^{14} вибраний з: H; C_{1-3} насиченого алкілу; C_{2-3} алкенілу; C_{2-3} алкінілу; циклопропілу; фенілу, причому зазначений феніл необов'язково заміщений групою, вибраною з галогену, метилу, метокси; піридилу; та тіофенілу; якщо між $C2$ і $C3$ є присутнім одинарний зв'язок,



R^2 являє собою , де R^{16a} і R^{16b} незалежно вибрані з H, F, C_{1-4} насиченого алкілу, C_{2-3} алкенілу, причому алкільні й алкенільні групи необов'язково заміщені групою, вибраною з C_{1-4} алкіламідо й C_{1-4} алкілового складного ефіру; або, якщо один із R^{16a} і R^{16b} являє собою H, інший вибраний з нітрилу й C_{1-4} алкілового складного ефіру;

5 [Формула II]

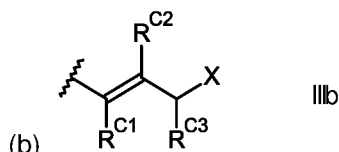
R^{22} являє собою формулу IIIa, формулу IIIb або формулу IIIc:



в якій A являє собою C_{5-7} арильну групу, і або

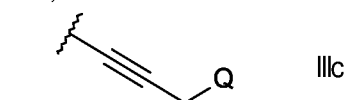
10 (i) Q^1 являє собою одинарний зв'язок, а Q^2 вибраний з одинарного зв'язку та $-Z-(CH_2)_n-$, де Z вибраний з одинарного зв'язку, O, S і NH, а n становить від 1 до 3; або

(ii) Q^1 являє собою $-CH=CH-$, а Q^2 являє собою одинарний зв'язок;



в якій

R^{C1} , R^{C2} і R^{C3} незалежно вибрані з H і незаміщеного C_{1-2} алкілу;



15

в якій Q вибраний з $O-R^{L2'}$, $S-R^{L2'}$ і $NR^N-R^{L2'}$, а R^N вибраний з H, метилу й етилу

X вибраний з групи, що включає: $O-R^{L2'}$, $S-R^{L2'}$, $CO_2-R^{L2'}$, $CO-R^{L2'}$, $NH-C(=O)-R^{L2'}$, $NHNH-R^{L2'}$,

, $NR^N-R^{L2'}$, причому R^N вибраний з групи, що включає H і C_{1-4} алкіл;

20

$R^{L2'}$ являє собою лінкер для з'єднання з антитілом (Ab);

R^{10} і R^{11} або разом утворюють подвійний зв'язок між атомами азоту та вуглецю, з якими вони зв'язані, або;

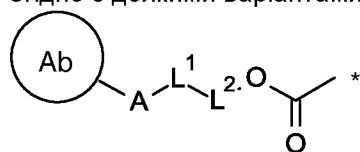
R^{10} являє собою H, а R^{11} вибраний з OH, ORA і SO_2M ;

25

R^{30} і R^{31} або разом утворюють подвійний зв'язок між атомами азоту та вуглецю, з якими вони зв'язані, або

R^{30} являє собою H, а R^{31} вибраний з OH, ORA і SO_2M .

Згідно з деякими варіантами реалізації даного винаходу $L-R^{L1'}$ або $L-R^{L2'}$ являє собою групу:



30

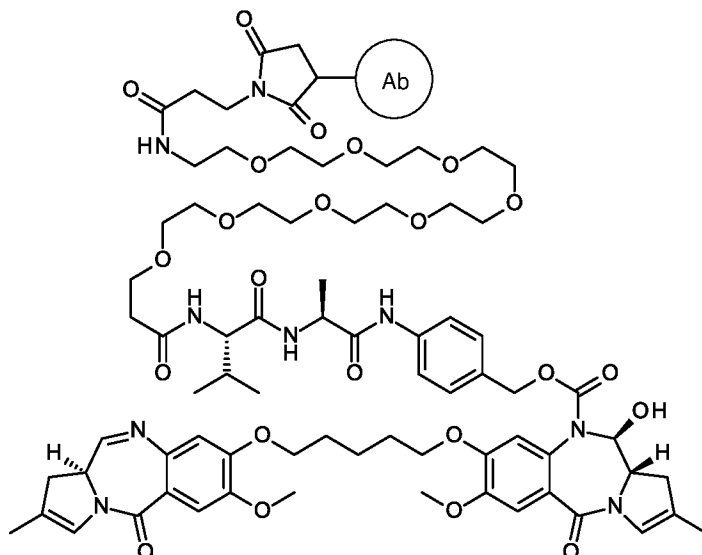
де зірочка вказує положення приєднання до ПБД, Ab являє собою антитіло, L^1 являє собою лінкер, що розщеплюється, A являє собою з'єднуючу групу, що з'єднує L^1 з антитілом, L^2 являє собою ковалентний зв'язок або разом з $-OC(=O)-$ утворює лінкер, що саморозщеплюється.

Згідно з деякими з цих варіантів реалізації L^1 розщеплюється ферментом.

35

Раніше було показано, що такі ADC можна застосовувати в лікуванні раку, що експресує CD19 (див., наприклад, WO2014/057117, який повністю включений у дану заявку за допомогою посилання).

Термін ADC до CD19 може включати будь-який варіант реалізації, описаний у WO2014/057117. Зокрема, у переважних варіантах реалізації ADC може мати хімічну структуру:



де Ab являє собою антитіло до CD19, а DAR становить від 1 до 8.

Антитіло може містити домен VH, що має послідовність згідно з будь-якою з SEQ ID NO. 1, 2, 3, 4, 5 або 6, і необов'язково додатково містить домен VL, що має послідовність згідно з будь-якою з SEQ ID NO. 7, 8, 9, 10, 11 або 12.

Згідно з деякими аспектами антитільний компонент ADC до CD19 являє собою антитіло, що містить: домени VH і VL, відповідно, що мають послідовності: SEQ ID NO. 1 і SEQ ID NO. 7, SEQ ID NO. 2 і SEQ ID NO. 8, SEQ ID NO. 3 і SEQ ID NO. 9, SEQ ID NO. 4 і SEQ ID NO. 10, SEQ ID NO. 5 і SEQ ID NO. 11, або SEQ ID NO. 6 і SEQ ID NO. 12.

Згідно з переважними варіантами реалізації даного винаходу антитіло містить домен VH, що має послідовність відповідно до SEQ ID NO. 2. Згідно з переважними варіантами реалізації даного винаходу антитіло містить домен VL, що має послідовність відповідно до SEQ ID NO. 8.

Згідно з переважними варіантами реалізації даного винаходу антитіло містить домен VH і домен VL, VH і домен, що має послідовність SEQ ID NO. 2, і домен VL, що має послідовності SEQ ID NO. 8.

Домен (и) VH і VL може (можуть) спаровуватися з утворенням антигензв'язуючого сайту антитіла, який зв'язує CD19.

Згідно з деякими варіантами реалізації даного винаходу антитіло являє собою інтактне антитіло, що містить домен VH і домен VL, причому домени VH і VL мають послідовності SEQ ID NO. 2 і SEQ ID NO. 8.

Згідно з деякими варіантами реалізації даного винаходу антитіло являє собою антитіло, яке містить важкий ланцюг, що має послідовності SEQ ID NO. 13, і легкий ланцюг, що має послідовності SEQ ID NO. 14.

Згідно з деякими варіантами реалізації даного винаходу антитіло являє собою повністю людське моноклональне антитіло IgG1, переважно IgG1κ.

Згідно з деякими варіантами реалізації даного винаходу антитіло являє собою антитіло RB4v1.2, описане в WO2014/057117.

Відповідно до одного аспекту антитіло являє собою антитіло, описане в даній заявці, яке було модифіковане (або додатково модифіковане), як описано нижче. Згідно з деякими варіантами реалізації даного винаходу антитіло являє собою гуманізований, деімунізований варіант або варіант зі зміненою поверхнею антитіла, розкритого в даній заявці.

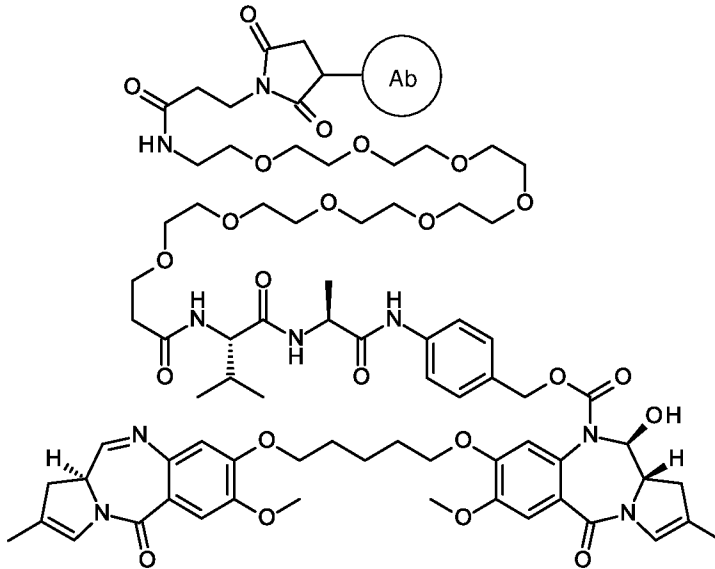
Найбільше переважний ADC до CD19 для застосування з аспектами даного винаходу являє собою ADCx19, описаний у даній заявці нижче.

ADCx19

ADCx19 являє собою кон'югат антитіло-лікарський засіб, що складається з гуманізованого антитіла до CD19 людини, приєднаного до діючої піролобензодіазепінової групи (ПБД) за рахунок лінкера, що розщеплюється. Механізм дії ADCx19 залежить від зв'язування CD19. Специфічне у відношенні CD19 антитіло націлює кон'югат антитіло-лікарський засіб (ADC) на клітини, що експресують CD19. При зв'язуванні ADC інтерналізується та транспортується в лізосому, де чутливий до протеази лінкер розщеплюється та вільний димер ПБД вивільняється всередині клітини-мішені. Вивільнений димер ПБД інгібує транскрипцію селективним для послідовності способом або шляхом безпосереднього інгібування РНК-полімерази, або шляхом

інгібування взаємодії асоційованих факторів транскрипції. Димер ПБД призводить до утворення ковалентних зшивок, які не порушують подвійну спіраль ДНК й які не розпізнаються факторами ексцизійної репарації нуклеотидів, що забезпечує більше тривалий ефективний період (Hartley 2011). Ці зшивки ДНК викликають розриви ланцюгів, коли вилка реплікації ДНК досягає їх, що

5 призводить до індукції апоптозу.
Він має хімічну структуру:



Ab являє собою антитіло RB4v1.2 (антитіло з VH і VL, що мають послідовності SEQ ID NO.2 і SEQ ID NO.8, відповідно). Його синтезують, як описано у WO2014/057117 (RB4v1.2-E), й, як

10 правило, він має DAR (співвідношення лікарського засобу й антитіла) 2 +/- 0,3.

Зв'язування CD19

У даній заявці термін "зв'язує CD19" використовується для позначення антитіла, що зв'язує CD19 з більше високою афінністю, ніж неспецифічний партнер, такий як бичачий сироватковий альбумін (BSA, номер доступу в Genbank CAA76847, варіант № CAA76847.1 GI:3336842, дата відновлення запису: 7 січня 2011 р., 14 год. 30 хв). Згідно з деякими варіантами реалізації даного винаходу антитіло зв'язує CD19 з константою асоціації (K_a), яка щонайменше в 2, 3, 4, 5, 10, 20, 50, 100, 200, 500, 1000, 2000, 5000, 10^4 , 10^5 або 10^6 разів вище, ніж константа асоціації антитіла у відношенні BSA, при вимірюванні у фізіологічних умовах. Антитіла згідно з даним винаходом можуть зв'язувати CD19 з високою афінністю. Наприклад, згідно з деякими

20 варіантами реалізації даного винаходу антитіло може зв'язувати CD19 з K_D , яка рівна або менше приблизно 10^{-6} M, наприклад, 1×10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} , 10^{-12} , 10^{-13} або 10^{-14} .
Згідно з деякими варіантами реалізації даного винаходу поліпептид CD19 відповідає номеру доступу в Genbank NP_001171569, варіант № NP_001171569.1 GI:296010921, дата відновлення запису: 10 вересня 2012 р., 12 год. 43 хв. Згідно з одним варіантом реалізації даного винаходу нуклеїнова кислота, що кодує поліпептид CD19, відповідає номеру доступу в Genbank NM_001178098, варіант № NM_001178098.1 GI:296010920, дата відновлення запису: 10 вересня 2012 р., 12 год. 43 хв. Згідно з деякими варіантами реалізації даного винаходу поліпептид CD19 відповідає номеру доступу в Uniprot/Swiss-Prot P15391.

Схеми зі зменшенням дози та/або зі збільшенням тривалості дозування

30 У даній заявці термін "схема зі зменшенням дози" використовується для опису схеми дозування, в якій загальна доза CD19-ADC, що вводиться у першому циклі лікування (що далі називається "початкова доза"), перевищує загальну дозу CD19-ADC, що вводиться в одному або більше наступних циклах лікування. Схема зі зменшенням дози відрізняється від схеми постійного дозування, в якій початкова доза така сама, як і загальна доза, що вводиться в

35 кожному наступному циклі лікування (див. "Постійне дозування" у таблиці 1 нижче).
У даній заявці термін "загальна доза" використовується для позначення загальної кількості ADC, що вводиться протягом одного циклу лікування.

Схема зі зменшенням дози суб'єкта може складатися з 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 або більше циклів лікування. У деяких

40 випадках схему дозування закінчують, коли суб'єкт досягає CR. У деяких випадках схему дозування закінчують, коли суб'єкт відчуває ОДТ. У деяких випадках схема дозування

вважається закінченою, якщо потрібна відстрочка дози, що перевищує тривалість попереднього циклу лікування.

У схемі зі зменшенням дози початкова доза може бути зменшена не більше одного разу, не більше двох раз або не більше трьох раз протягом схеми дозування. У тих випадках, коли мають місце два або більше зменшень початкової дози, кожне зменшення може бути на однакову або різну величину. Загальну дозу можна підтримувати постійною протягом одного, двох, трьох або більше ніж трьох циклів лікування, перш ніж вона буде зменшена (див. таблицю 1 нижче для прикладів).

Таблиця 1

Схема дозування	Доза (мкг/кг)						
	Цикл 1	Цикл 2	Цикл 3	Цикл 4	Цикл 5	Цикл 6	Цикл 7
Постійна доза	100	100	100	100	100	100	100
Зменшення дози 1	100	90	80	70	60	50	40
Зменшення дози 2	100	90	70	65	60	40	40
Зменшення дози 3	120	120	60	60	60	60	60
Зменшення дози 4	150	150	60	60	60	60	60
Зменшення дози 5	200	200	60	60	60	60	60
Зменшення дози 6	200	60	60	60	60	60	60
Зменшення дози 7	150	150	75	75	75	75	75

У деяких випадках дозу, що вводиться, зменшують тільки у тому випадку, якщо суб'єкт досяг щонайменше стабільного захворювання [SD] наприкінці попереднього циклу лікування.

У деяких випадках початкова доза становить щонайменше приблизно 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 або 200 мкг/кг. У деяких випадках початкова доза становить щонайменше 120 мкг/кг. У деяких випадках початкова доза становить щонайменше 150 мкг/кг, наприклад, щонайменше 200 мкг/кг.

У деяких випадках початкова доза становить приблизно 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550 або 600 мкг/кг. У деяких випадках початкова доза становить від 1 до 10 мкг/кг, від 11 до 20 мкг/кг, від 21 до 30 мкг/кг, від 31 до 40 мкг/кг, від 41 до 50 мкг/кг, від 51 до 60 мкг/кг, від 61 до 70 мкг/кг, від 71 до 80 мкг/кг, від 81 до 90 мкг/кг, від 91 до 100 мкг/кг, від 101 до 120 мкг/кг, від 121 до 140 мкг/кг, від 141 до 160 мкг/кг, від 161 до 180 мкг/кг, від 181 до 200 мкг/кг, від 201 до 220 мкг/кг, від 221 до 240 мкг/кг, від 241 до 260 мкг/кг, від 261 до 280 мкг/кг, від 281 до 300 мкг/кг, від 301 до 320 мкг/кг, від 321 до 340 мкг/кг, від 341 до 360 мкг/кг, від 361 до 380 мкг/кг, від 381 до 400 мкг/кг, від 401 до 420 мкг/кг, від 421 до 440 мкг/кг, від 441 до 460 мкг/кг, від 461 до 480 мкг/кг, від 481 до 500 мкг/кг, від 501 до 520 мкг/кг, від 521 до 540 мкг/кг, від 541 до 560 мкг/кг, від 561 до 580 мкг/кг або від 581 до 600 мкг/кг.

У деяких випадках початкова доза становить приблизно 120, 150 або 200 мкг/кг. У деяких випадках початкова доза становить від приблизно 140 до 160 мкг/кг. У деяких випадках початкова доза становить приблизно 150 мкг/кг.

У деяких випадках кожне зменшення дози зменшує дозу, що вводиться, щонайменше на 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % або щонайменше на 95 %. У деяких випадках кожне зменшення дози зменшує дозу, що вводиться, на приблизно 50 %.

Переважно початкову дозу зменшують не більше одного разу протягом лікування суб'єкта. У цих випадках загальна доза після зменшення дози називається "зменшена доза".

У деяких випадках дозу зменшують після першого циклу лікування. Іншими словами, початкову дозу вводять у першому циклі лікування, а зменшену дозу вводять у другому та наступних циклах лікування. Схема дозування "Зменшення дози 6" у таблиці 1 являє приклад такої схеми дозування.

У деяких випадках дозу зменшують після другого циклу лікування. Іншими словами, початкову дозу вводять у кожному з першого та другого циклів лікування, а зменшену дозу вводять у кожному з третього та наступних циклів лікування. Схеми дозування "Зменшення дози 3", "Зменшення дози 4", "Зменшення дози 5" і "Зменшення дози 7" у таблиці 1 є прикладами такої схеми дозування.

У деяких випадках зменшена доза становить приблизно 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 120, 150, 200, 250 або 300 мкг/кг. У деяких випадках зменшена доза становить від 1 до 10 мкг/кг, від 11 до 20 мкг/кг, від 21 до 30 мкг/кг, від 31 до 40 мкг/кг, від 41 до 50 мкг/кг, від 51 до 60 мкг/кг, від 61 до 70 мкг/кг, від 71 до 80 мкг/кг, від 81 до 90 мкг/кг, від 91 до 100 мкг/кг, від 101 до 120 мкг/кг, від 121 до 140 мкг/кг, від 141 до 160 мкг/кг, від 161 до 180

мкг/кг, від 181 до 200 мкг/кг, від 201 до 220 мкг/кг, від 221 до 240 мкг/кг, від 241 до 260 мкг/кг, від 261 до 280 мкг/кг або від 281 до 300 мкг/кг.

У деяких випадках зменшена доза становить 60 мкг/кг.

У деяких випадках зменшена доза становить приблизно 70-80 мкг/кг. У деяких випадках зменшена доза становить 75 мкг/кг.

У деяких випадках тривалість кожного циклу лікування становить 1 тиждень, 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 7 тижнів, 8 тижнів або 9 тижнів.

У деяких випадках тривалість кожного циклу лікування становить 3 тижні. У деяких випадках тривалість кожного циклу лікування становить 6 тижнів.

У даній заявці термін "схема зі збільшенням тривалості дозування" використовується для опису схеми дозування, в якій тривалість першого циклу лікування (що далі називається "початкова тривалість") менше, ніж тривалість одного або більше наступних циклів лікування. Схема зі збільшенням тривалості дозування відрізняється від схеми постійного дозування, в якій початкова тривалість така сама, як і тривалість кожного наступного циклу лікування (див. "Постійне дозування" у таблиці 2 нижче).

Схема зі зменшенням дози суб'єкта може складатися з 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 або 30 циклів лікування. У деяких випадках схему дозування закінчують, коли суб'єкт досягає CR. У деяких випадках схему дозування закінчують, коли суб'єкт відчуває ОДТ. У деяких випадках схема дозування вважається закінченою, якщо потрібна відстрочка дози, що перевищує тривалість попереднього циклу лікування.

У схемі зі збільшенням тривалості дозування тривалість циклу лікування може бути збільшена не більше одного разу, не більше двох раз або не більше трьох раз протягом схеми дозування. У тих випадках, коли мають місце два або більше збільшень тривалості, кожне збільшення може бути на однакову або різну величину. Тривалість циклу лікування можна підтримувати постійною протягом одного, двох, трьох або більше ніж трьох циклів лікування, перш ніж вона буде збільшена (див. таблицю 2 нижче для прикладів).

Таблиця 2

Схема дозування	Тривалість циклу (тижні)						
	Цикл 1	Цикл 2	Цикл 3	Цикл 4	Цикл 5	Цикл 6	Цикл 7
Постійне дозування	3	3	3	3	3	3	3
Тривалий 1	3	4	5	6	6	6	6
Тривалий 2	3	3	4	5	5	5	5
Тривалий 3	3	3	6	6	6	6	6
Тривалий 4	3	6	6	6	6	6	6

У деяких випадках тривалість циклу лікування збільшують тільки в тому випадку, якщо суб'єкт досяг щонайменше стабільного захворювання [SD] наприкінці попереднього циклу лікування.

Переважаю дозу вводять у вигляді однократної дози в 1 день циклу лікування. Таким чином, наприклад, суб'єкт, що починає схему "постійного" дозування, описану вище, може одержувати дозу в 1 день, 22 день, 43 день і так далі, поки схема не буде зупинена.

Відповідно до цього шаблону суб'єкт, що починає схему дозування "Тривалий 3", описану вище, може одержати дозу в 1 день $-(+3 \text{ тижні}) \rightarrow 22 \text{ день } -(+3 \text{ тижні}) \rightarrow 43 \text{ день } -(+6 \text{ тижнів}) \rightarrow 85 \text{ день } -(+6 \text{ тижнів}) \rightarrow 127 \text{ день}$ і так далі, поки схема не буде зупинена. Однак переважно "1 день" першого циклу лікування збільшеної тривалості відстрочений так, що час, який пройшов між "1 днем" останнього більше короткого циклу лікування та "1 днем" першого циклу лікування збільшеної тривалості, рівно за тривалістю збільшеному циклу лікування. Відповідно, у переважному шаблоні введення схеми дозування "Тривалий 3" суб'єкт одержує дозу в 1 день $-(+3 \text{ тижні}) \rightarrow 22 \text{ день } -(+3 \text{ тижня}) \rightarrow 43 \text{ день } -(+ \text{відстрочка в } 3 \text{ тижні}) \rightarrow 64 \text{ день } -(+6 \text{ тижнів}) \rightarrow 106 \text{ день } -(+6 \text{ тижнів}) \rightarrow 148 \text{ день}$ і так далі, поки схема не буде зупинена.

У деяких випадках початкова тривалість становить 1 тиждень, 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 7 тижнів, 8 тижнів або 9 тижнів.

У деяких випадках початкова тривалість становить 3 тижні.

У деяких випадках кожне збільшення тривалості збільшує тривалість циклу лікування на щонайменше 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % або на щонайменше 100 %. У деяких випадках кожне збільшення тривалості збільшує тривалість циклу лікування на 1 тиждень, 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів або 6 тижнів.

Переважно тривалість циклу лікування збільшують не більше одного разу протягом лікування суб'єкта. У цих випадках тривалість циклу лікування після збільшення тривалості далі називається "збільшена тривалість".

У деяких випадках тривалість циклу збільшують після першого циклу лікування. Іншими словами, перший цикл лікування являє собою початкову тривалість, а кожний з другого та наступних циклів лікування являє собою збільшену тривалість. Схема дозування "Тривалий 4" у таблиці 2 являє приклад такої схеми дозування.

У деяких випадках тривалість циклу збільшують після другого циклу лікування. Іншими словами, кожний з першого та другого циклів лікування являє собою початкову тривалість, а кожний з третього та наступних циклів лікування являє собою збільшену тривалість. Схема дозування "Тривалий 3" у таблиці 2 являє приклад такої схеми дозування.

У деяких випадках збільшена тривалість становить 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 7 тижнів, 8 тижнів, 9 тижнів, 10 тижнів, 11 тижнів або 12 тижнів.

У деяких випадках початкова тривалість становить 3 тижні. У деяких випадках збільшена тривалість становить 6 тижнів. У деяких випадках початкова тривалість становить 3 тижні, а збільшена тривалість становить 6 тижнів.

Схема дозування може являти собою схему зі зменшенням дози, зі збільшенням тривалості або як зі зменшенням дози, так і зі збільшенням тривалості дозування.

Схеми зі зменшенням дози та зі збільшенням тривалості дозування включають обидва цих елементи, описаних у даній заявці.

У деяких випадках дозу, що вводиться, зменшують та/або тривалість циклу лікування збільшують тільки в тому випадку, якщо суб'єкт досяг щонайменше стабільного захворювання [SD] наприкінці попереднього циклу лікування.

Переважно в схемі зі зменшенням дози та зі збільшенням тривалості дозування початкову дозу зменшують не більше одного разу, а тривалість циклу лікування збільшують не більше одного разу протягом лікування суб'єкта.

У деяких випадках зменшення дози та збільшення тривалості виконують після першого циклу лікування. Іншими словами, перший цикл лікування має початкову дозу та початкову тривалість, а кожний з другого та наступних циклів лікування має зменшену дозу та збільшену тривалість.

У деяких випадках зменшення дози та збільшення тривалості виконують після другого циклу лікування. Іншими словами, кожний з першого та другого циклів лікування має початкову дозу та початкову тривалість, а кожний з третього та наступних циклів лікування має зменшену дозу та збільшену тривалість.

У деяких випадках початкова доза становить щонайменше приблизно 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 або 200 мкг/кг. У деяких випадках початкова доза становить щонайменше 120 мкг/кг. У деяких випадках початкова доза становить щонайменше 150 мкг/кг, наприклад, щонайменше 200 мкг/кг.

У деяких випадках початкова доза становить приблизно 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550 або 600 мкг/кг. У деяких випадках початкова доза становить від 1 до 10 мкг/кг, від 11 до 20 мкг/кг, від 21 до 30 мкг/кг, від 31 до 40 мкг/кг, від 41 до 50 мкг/кг, від 51 до 60 мкг/кг, від 61 до 70 мкг/кг, від 71 до 80 мкг/кг, від 81 до 90 мкг/кг, від 91 до 100 мкг/кг, від 101 до 120 мкг/кг, від 121 до 140 мкг/кг, від 141 до 160 мкг/кг, від 161 до 180 мкг/кг, від 181 до 200 мкг/кг, від 201 до 220 мкг/кг, від 221 до 240 мкг/кг, від 241 до 260 мкг/кг, від 261 до 280 мкг/кг, від 281 до 300 мкг/кг, від 301 до 320 мкг/кг, від 321 до 340 мкг/кг, від 341 до 360 мкг/кг, від 361 до 380 мкг/кг, від 381 до 400 мкг/кг, від 401 до 420 мкг/кг, від 421 до 440 мкг/кг, від 441 до 460 мкг/кг, від 461 до 480 мкг/кг, від 481 до 500 мкг/кг, від 501 до 520 мкг/кг, від 521 до 540 мкг/кг, від 541 до 560 мкг/кг, від 561 до 580 мкг/кг або від 581 до 600 мкг/кг.

У деяких випадках зменшена доза становить приблизно 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 120, 150, 200, 250 або 300 мкг/кг. У деяких випадках зменшена доза становить від 1 до 10 мкг/кг, від 11 до 20 мкг/кг, від 21 до 30 мкг/кг, від 31 до 40 мкг/кг, від 41 до 50 мкг/кг, від 51 до 60 мкг/кг, від 61 до 70 мкг/кг, від 71 до 80 мкг/кг, від 81 до 90 мкг/кг, від 91 до 100 мкг/кг, від 101 до 120 мкг/кг, від 121 до 140 мкг/кг, від 141 до 160 мкг/кг, від 161 до 180 мкг/кг, від 181 до 200 мкг/кг, від 201 до 220 мкг/кг, від 221 до 240 мкг/кг, від 241 до 260 мкг/кг, від 261 до 280 мкг/кг або від 281 до 300 мкг/кг.

У деяких випадках початкова тривалість становить 1 тиждень, 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 7 тижнів, 8 тижнів або 9 тижнів.

У деяких випадках збільшена тривалість становить 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 7 тижнів, 8 тижнів, 9 тижнів, 10 тижнів, 11 тижнів або 12 тижнів.

У деяких випадках початкова доза становить приблизно 120, 150 або 200 мкг/кг. У деяких випадках початкова доза становить від приблизно 140 до 160 мкг/кг. У деяких випадках початкова доза становить приблизно 150 мкг/кг. У деяких випадках зменшена доза становить приблизно 60 мкг/кг. У деяких випадках зменшена доза становить від приблизно 70 до 80 мкг/кг.

5 У деяких випадках зменшена доза становить приблизно 75 мкг/кг. У деяких випадках початкова тривалість становить 3 тижні, а збільшена тривалість становить 6 тижнів. У деяких випадках початкова доза та початкова тривалість становлять, відповідно, приблизно 120 мкг/кг та три тижні, а зменшена доза та збільшена тривалість становлять, відповідно, приблизно 60 мкг/кг та шість тижнів. У деяких випадках початкова доза та початкова тривалість становлять, відповідно, приблизно 150 мкг/кг та три тижні, а зменшена доза та збільшена тривалість становлять, відповідно, приблизно 60 мкг/кг та шість тижнів.

10 У деяких переважних випадках початкова доза та початкова тривалість становлять, відповідно, від приблизно 140 до 160 мкг/кг та три тижні, а зменшена доза та збільшена тривалість становлять, відповідно, від приблизно 70 до 80 мкг/кг та три тижні (тобто схема зі зменшенням дози, але НЕ подовжена).

15 У деяких особливо переважних випадках початкова доза та початкова тривалість становлять, відповідно, приблизно 150 мкг/кг та три тижні, а зменшена доза та збільшена тривалість становлять, відповідно, приблизно 75 мкг/кг та три тижні (тобто схема зі зменшенням дози, але НЕ подовжена).

20 У деяких особливо переважних випадках схема дозування згідно з даним винаходом являє собою ту, яка представлена в таблиці нижче, при цьому [+21] вказує на те, що зменшену дозу 75 мкг/кг можна повторювати із тритижневими інтервалами для такої кількості циклів лікування, яке буде визнано доцільним медичним працівником, що вводять ADC.

День схеми	1	22	43	65	86	[+21]
Доза ADC	150 мкг/кг	150 мкг/кг	75 мкг/кг	75 мкг/кг	75 мкг/кг	[75 мкг/кг]

25

Схеми фракціонованого дозування

У даній заявці термін "схема фракціонованого дозування" використовується для опису схеми дозування, в якій загальну дозу CD19-ADC, що вводиться протягом циклу лікування, вводять у вигляді серії із двох або більше часткових доз протягом циклу лікування. У даній заявці термін "часткова доза" використовується для позначення дози ADC, яка є частиною загальної дози ADC, яка повинна бути введена в циклі лікування. Сума всіх часткових доз, доставлених у циклі лікування, дорівнює загальній дозі. Схема фракціонованого дозування відрізняється від схеми "однократного" дозування, в якій загальну дозу CD19-ADC, що вводиться в циклі лікування, вводять у вигляді однократної дози на початку циклу лікування.

35 Наприклад, у зразковій схемі однократного дозування для CD19-ADC 100 % загальної дози CD19-ADC, що вводиться протягом циклу лікування, вводять в 1 день 3-тижневого циклу лікування. Потім суб'єкт перебуває під спостереженням протягом всього циклу, і рівень відповіді суб'єкта застосовують для ухвалення рішення про необхідність повторення, зупинки або зміни циклу лікування. Напроти, схема фракціонованого дозування може включати введення тільки 33 % від загальної дози ADC, що вводиться протягом циклу лікування, в 1 день 3-тижневого циклу лікування, при цьому наступні 33 % вводять на 8 день, а останні 33 % вводять на 15 день.

40 Введена загальна доза може бути фракціонована на будь-яке число окремих доз, причому число визначають відповідно до клінічних потреб суб'єкта. Наприклад, введена загальна доза може бути фракціонована на 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 або більше 10 доз.

45 Кількість CD19-ADC, що вводиться в кожній частковій дозі, може бути однаковою або різною. Так, наприклад, загальна доза 100 одиниць ADC, доставлена у вигляді 3 часткових доз, може бути доставлена як (1 × 50 одиниць, 1 × 30 одиниць і 1 × 20 одиниць) або (3 × 33 1/3 одиниць). Переважно всі часткові дози містять однакову кількість CD19-ADC, тобто всі часткові дози мають однаковий розмір.

50 Часовий інтервал між однією частковою дозою та наступною частковою дозою може бути таким самим або може відрізнятися від тимчасового інтервалу між однією частковою дозою та попередньою частковою дозою. Переважно часовий інтервал між однією частковою дозою та наступною частковою дозою такий самий, як і часовий інтервал між однією частковою дозою та попередньою частковою дозою. Іншими словами, переважно введення часткових доз рівномірно розподілене на всьому протязі циклу лікування. Прикладом такого рівномірного введення є введення 3 часткових доз в 1, 8 і 15 дні 3-тижневого (тобто 21-денного) циклу лікування.

55 Тривалість циклу лікування може варіюватися залежно від фармакокінетики (ФК) CD19-ADC та клінічних потреб суб'єкта. Цикл лікування може становити 1 тиждень, 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні,

5 тижнів, 6 тижнів, 7 тижнів, 8 тижнів або 9 тижнів. Переважно цикл лікування становить 3 тижні або 6 тижнів, причому особливо переважними є 3 тижні.

Загальна доза CD19-ADC, введена протягом циклу лікування, може варіюватися залежно від клінічних потреб суб'єкта. Наприклад, загальна доза може становити приблизно 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550 або 600 мкг/кг. У деяких випадках загальна доза становить від 1 до 10 мкг/кг, від 11 до 20 мкг/кг, від 21 до 30 мкг/кг, від 31 до 40 мкг/кг, від 41 до 50 мкг/кг, від 51 до 60 мкг/кг, від 61 до 70 мкг/кг, від 71 до 80 мкг/кг, від 81 до 90 мкг/кг, від 91 до 100 мкг/кг, від 101 до 120 мкг/кг, від 121 до 140 мкг/кг, від 141 до 160 мкг/кг, від 161 до 180 мкг/кг, від 181 до 200 мкг/кг, від 201 до 220 мкг/кг, від 221 до 240 мкг/кг, від 241 до 260 мкг/кг, від 261 до 280 мкг/кг, від 281 до 300 мкг/кг, від 301 до 320 мкг/кг, від 321 до 340 мкг/кг, від 341 до 360 мкг/кг, від 361 до 380 мкг/кг, від 381 до 400 мкг/кг, від 401 до 420 мкг/кг, від 421 до 440 мкг/кг, від 441 до 460 мкг/кг, від 461 до 480 мкг/кг, від 481 до 500 мкг/кг, від 501 до 520 мкг/кг, від 521 до 540 мкг/кг, від 541 до 560 мкг/кг, від 561 до 580 мкг/кг або від 581 до 600 мкг/кг.

Розмір часткової дози буде залежати від загальної дози CD19-ADC, що вводиться протягом циклу лікування, а також кількості часткових доз, на які ділять загальну дозу, і відносних розмірів часткових доз. У деяких випадках кожна часткова доза має однаковий розмір. У деяких випадках часткова доза становить приблизно 3, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 або 200 мкг/кг. У деяких випадках часткова доза становить від 1 до 10 мкг/кг, від 11 до 20 мкг/кг, від 21 до 30 мкг/кг, від 31 до 40 мкг/кг, від 41 до 50 мкг/кг, від 51 до 60 мкг/кг, від 61 до 70 мкг/кг, від 71 до 80 мкг/кг, від 81 до 90 мкг/кг, від 91 до 100 мкг/кг, від 101 до 110 мкг/кг, від 111 до 120 мкг/кг, від 121 до 130 мкг/кг, від 131 до 140 мкг/кг, від 141 до 150 мкг/кг, від 151 до 160 мкг/кг, від 161 до 170 мкг/кг, від 171 до 180 мкг/кг, від 181 до 190 мкг/кг або від 191 до 200 мкг/кг.

Переважаю загальну дозу CD19-ADC вводять у вигляді часткових доз однакового розміру, рівномірно розподілених протягом всього циклу лікування. Особливо переважним є введення суб'єкту один раз на тиждень. У переважних випадках кожна часткова доза становить від 40 до 60 мкг/кг, наприклад, від 45 до 55 мкг/кг. У найбільше переважних випадках кожна часткова доза становить 50 мкг/кг.

У деяких випадках загальну дозу CD19-ADC вводять протягом тритижневого циклу лікування у вигляді 3 рівних часткових доз, при цьому часткову дозу вводять один раз на тиждень. Наприклад, часткову дозу вводять в 1, 8 і 15 дні 3-тижневого циклу лікування.

Порушення, які лікують

Способи терапії, описані в даній заявці, включають ті, які можна застосовувати для протиракової терапії. Зокрема, у певних аспектах способи терапії включають антитіло, кон'юговане, тобто ковалентно приєднане за допомогою лінкера, з лікарською групою ПБД, тобто токсином. Якщо лікарський засіб не кон'югований з антитілом, лікарський засіб ПБД виявляє цитотоксичну дію. Таким чином, біологічну активність лікарської групи ПБД модулюють шляхом кон'югації з антитілом. Кон'югати антитіло-лікарський засіб (ADC) згідно з даним винаходом селективно доставляють ефективну дозу цитотоксичного агента у пухлинну тканину, завдяки чому може бути досягнута більше висока селективність, тобто може бути досягнуте більше терапевтичне вікно.

Таким чином, згідно з одним аспектом даного винаходу запропонований спосіб терапії, що включає введення ADC, який зв'язує CD19, для застосування в терапії, при цьому зазначений спосіб включає відбір суб'єкта на підставі експресії CD19.

Згідно з одним аспектом даного винаходу запропонований упакований ADC для застосування в терапії, причому зазначений упакований ADC поставляється з етикеткою, в якій зазначено, що терапія підходить для застосування в суб'єкта, який, як визначено, підходить для такого застосування. На етикетці може бути зазначено, що терапія підходить для застосування в суб'єкта, в якого експресується CD19, тобто який є CD19+.

На етикетці може бути зазначено, що ADC вводять у схемі зі зменшенням дози та/або зі збільшенням тривалості дозування, описаній в даній заявці. На етикетці може бути зазначено, що суб'єкт має конкретний тип раку, такий як лімфома, така як неходжкінська лімфома, що походить з В-клітинної лінії (В-НХЛ), при цьому необов'язково лімфома є рецидивуючою або рефрактерною. Приклади НХЛ включають дифузійну великоклітинну В-клітинну лімфому (DLBCL), фолікулярну лімфому (FL), лімфому з клітин мантийної зони (MCL), хронічну лімфоцитарну лімфому (ХЛЛ), мікроглобулінемію Вальденстрема, лімфому Беркїтта й В-клітинну лімфому з клітин крайової зони (MZBL).

На етикетці може бути зазначено, що ADC вводять у схемі фракціонованого дозування, описаній в даній заявці. На етикетці може бути зазначено, що суб'єкт має конкретний тип раку,

такий як лейкоз, при цьому необов'язково В-ГЛЛ є рецидивуючим або рефрактерним. Приклади лейкозу включають лейкоз ворсистих клітин (HCL), варіант лейкозу ворсистих клітин (HCL-v) і гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ), такий як позитивний за філадельфійською хромосомою ГЛЛ (Ph⁺ ГЛЛ) або негативний за філадельфійською хромосомою ГЛЛ (Ph⁻ ГЛЛ), гострі лімфобластні лейкози, що походять з В-клітинної лінії (В-ГЛЛ).

Проліферативне захворювання, яке лікують за допомогою способів, розкритих у даній заявці, може являти собою CD19⁺. Однак, як пояснюється в даній заявці, при реалізації даного винаходу щонайменше в деяких із клітин у місці розташування мішені (як правило, новоутворенні) антиген може бути відсутнім або бути присутнім на поверхні клітини на незначному рівні. Наприклад, у новоутворенні-мішені, наприклад, тільки менше 80, 70, 60, 50, 30, 20 %, 10 % або 5 % клітин можуть бути CD19-позитивними. У деяких випадках, якщо захворювання являє собою лейкоз, такий як В-ГЛЛ, CD19⁺ можна встановити як визначення експресії CD19 ≥ 5 % лейкозних мієлобластних клітин всередині кісткового мозку (аспірат або біопсія), згідно з оцінкою в затвердженій клінічній лабораторії.

У деяких випадках CD19⁺ve клітина являє собою клітину, що інфільтрує пухлину. У деяких випадках новоутворення або неопластичні клітини являють собою гематологічний рак або присутні в ньому. У деяких випадках новоутворення або неопластичні клітини являють собою солідну пухлину або присутні в ній. Слід розуміти, що в даній заявці "солідна пухлина" включає різні види солідного гематологічного раку, такі як лімфоми (лімфома Ходжкіна або неходжкінська лімфома), які більше докладно обговорюються нижче.

Інші солідні пухлини можуть являти собою новоутворення, включаючи різні види негематологічного раку, інфільтровані CD-19-позитивними клітинами.

У деяких випадках новоутворення або неопластичні клітини є злоякісними. У деяких випадках новоутворення або неопластичні клітини є метастатичними.

Способи терапії, описані в даній заявці, можна застосовувати для лікування проліферативного захворювання. Термін "проліферативне захворювання" відноситься до несприятливої або неконтрольованої клітинної проліферації надлишкових або патологічних клітин, яка є небажаною, такої як неопластичне або гіперпластичне розмноження, будь то *in vitro* або *in vivo*.

Лікувати можна будь-який тип клітин, включаючи, але не обмежуючись ними, легенів, шлунково-кишкового тракту (включаючи, наприклад, кишечник, товсту кишку), груди (молочної залози), яєчника, простати, печінки (печіночний), нирки (нирковий), сечового міхура, підшлункової залози, мозку та шкіри.

Передбачено, що способи терапії згідно з даним винаходом можна застосовувати для лікування різних захворювань або порушень, наприклад, що характеризуються надекспресією пухлинного антигену. Зразкові стани гіперпроліферативних порушень включають доброякісні або злоякісні пухлини; лейкоз, гематологічні та лімфоїдні злоякісні новоутворення. Інші приклади включають нейрональні, гліальні, астроцитарні, гіпоталамічні, залізисті, макрофагальні, епітеліальні, стромальні, бластоцільні, запальні, ангіогенні й імунологічні, включаючи аутоімунні порушення та захворювання "трансплантат проти хазяїна" (GVHD).

Зазвичай захворювання або порушення, що підлягає лікуванню, являє собою гіперпроліферативне захворювання, таке як рак. Приклади раку, що підлягає лікуванню, включають, але не обмежуються ними, карциному, лімфому, бластоми, саркому та лейкоз або лімфоїдні злоякісні новоутворення. Більше конкретні приклади таких видів раку включають плоскоклітинний рак (наприклад, епітеліальний плоскоклітинний рак), рак легенів, включаючи дрібноклітинний рак легенів, недрібноклітинний рак легенів, аденокарциному легенів і плоскоклітинну карциному легенів, рак очеревини, гепатоцелюлярний рак, шлунковий рак або рак шлунка, включаючи рак шлунково-кишкового тракту, рак підшлункової залози, гліобластоми, рак шийки матки, рак яєчників, рак печінки, рак сечового міхура, гепатому, рак молочної залози, рак товстої кишки, рак прямої кишки, колоректальний рак, карциному ендометрію або карциному матки, карциному слинних залоз, рак норки або нирковий рак, рак простати, рак піхви, рак щитоподібної залози, карциному печінки, карциному анального каналу, карциному статевих членів, меланому, саркому, остеосаркому, а також рак голови та шиї.

Аутоімунні захворювання, у лікуванні яких можна застосовувати комбіновані способи терапії, включають ревматологічні порушення (такі як, наприклад, ревматоїдний артрит, синдром Шегрена, склеродермію, вовчанку, таку як ВЧВ і вовчанковий нефрит, поліміозит/дерматоміозит, кріоглобулінемію, синдром антитіл до фосфоліпідів і псоріатичний артрит), остеоартрит, аутоімунні порушення шлунково-кишкового тракту та печінки (такі як, наприклад, запальні захворювання кишечника (наприклад, виразковий коліт і хвороба Крона), аутоімунний гастрит і перніціозна анемія, аутоімунний гепатит, первинний біліарний цироз

печінки, первинний склерозуючий холангіт і целиакія), васкуліт (такий як, наприклад, ANCA-асоційований васкуліт, включаючи васкуліт Чарга-Стросса, гранулематоз Вегенера та поліартеріїт), аутоімунні неврологічні порушення (такі як, наприклад, розсіяний склероз, опсо-міоклональний синдром, міастенія гравіс, нейромієліт зорового нерва, хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера й аутоімунні полінейропатії), ниркові порушення (такі як, наприклад, гломерулонефрит, синдром Гудпасчера та хвороба Бергера), аутоімунні дерматологічні порушення (такі як, наприклад, псоріаз, кропивниця, алергійний висип, звичайна пупирчатка, булезний пемфігоїд і шкірна червона вовчанка), гематологічні порушення (такі як, наприклад, тромбоцитопенічна пурпура, тромбоцитарна тромбоцитопенічна пурпура, посттрансфузійна пурпура й аутоімунна гемолітична анемія), атеросклероз, увеїт, аутоімунні захворювання слуху (такі як, наприклад, хвороба внутрішнього вуха та втрата слуху), хвороба Бехчета, синдром Рейно, трансплантацію органа, захворювання "трансплантат проти хазяїна" (GVHD) й аутоімунні ендокринні порушення (такі як, наприклад, пов'язані з діабетом аутоімунні захворювання, такі як інсулінозалежний цукровий діабет (IDDM), хвороба Аддісона й аутоімунне захворювання щитоподібної залози (наприклад, хвороба Грейвса та тиреоїдит). Більше переважно такі захворювання включають, наприклад, ревматоїдний артрит, виразковий коліт, ANCA-асоційований васкуліт, вовчанку, розсіяний склероз, синдром Шегрена, хворобу Грейвса, IDDM, перніціозну анемію, тиреоїдит і гломерулонефрит.

Проліферативні порушення, що представляють особливий інтерес, включають, але не обмежуються ними, неходжкінську лімфому, включаючи дифузійну великоклітинну В-клітинну лімфому (DLBCL), фолікулярну лімфому (FL), лімфому Беркітта (BL), лімфому з клітин мантийної зони (MCL), хронічну лімфоцитарну лімфому (ХЛЛ), мікроглобулінемію Вальденстрема, лімфому Беркітта й В-клітинну лімфому з клітин крайової зони (MZBL), а також лейкози, такі як лейкоз ворсистих клітин (HCL), варіант лейкозу ворсистих клітин (HCL-v) і гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ), такий як позитивний за філадельфійською хромосомою ГЛЛ (Ph⁺ ГЛЛ) або негативний за філадельфійською хромосомою ГЛЛ (Ph⁻ ГЛЛ). [Fielding A., Haematologica. 2010 Jan; 95(1): 8-12].

Згідно з певними аспектами суб'єкт має дифузійну великоклітинну В-клітинну лімфому або периферичну Т-клітинну лімфому, включаючи такі підтипи як анапластична великоклітинна лімфома й ангіоімунобластна Т-клітинна лімфома.

Захворювання може бути резистентним, рецидивуючим або рефрактерним. У даній заявці рецидивуюче захворювання являє собою стани, при яких пухлина, яку лікували раніше, стала не виявляємою за допомогою звичайної технології візуалізації, знову стає виявляємою; рефрактерне захворювання являє собою стан, при якому рак - не дивлячись на протипухлинну терапію - продовжує рости.

Переважно схеми зі зменшенням дози та/або зі збільшенням тривалості дозування, описані в даній заявці, застосовують, коли проліферативне захворювання являє собою лімфому. Наприклад, проліферативне захворювання може являти собою неходжкінську лімфому, таку як дифузійна великоклітинна В-клітинна лімфома (DLBCL), фолікулярна лімфома (FL), лімфома з клітин мантийної зони (MCL), хронічна лімфоцитарна лімфома (ХЛЛ), мікроглобулінемія Вальденстрема, лімфома Беркітта та В-клітинна лімфома з клітин крайової зони (MZBL). У деяких випадках проліферативне захворювання являє собою рецидивуючу або рефрактерну неходжкінську лімфому, що походить з В-клітинної лінії (В-НХЛ).

Переважно схеми фракціонованого дозування, описані в даній заявці, застосовують, коли проліферативне захворювання являє собою лейкоз, такий як лейкоз ворсистих клітин (HCL), варіант лейкозу ворсистих клітин (HCL-v) і гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ), такий як позитивний за філадельфійською хромосомою ГЛЛ (Ph⁺ ГЛЛ) або негативний за філадельфійською хромосомою ГЛЛ (Ph⁻ ГЛЛ). У деяких випадках проліферативне захворювання являє собою рецидивуючі або рефрактерні гострі лімфобластні лейкози, що походять з В-клітинної лінії (В-ГЛЛ). У деяких випадках проліферативне захворювання являє собою CD19⁺ гострі лімфобластні лейкози.

Зменшена токсичність та поліпшена ефективність

Лімфома

Згідно з даним винаходом запропонований спосіб зменшення токсичності та/або побічних ефектів, асоційованих із введенням CD19-ADC суб'єкту, причому зазначений спосіб включає введення CD19-ADC у схемі зі зменшенням дози та/або зі збільшенням тривалості дозування, визначений в даній заявці.

У деяких випадках зменшення токсичності вимірюють щодо схеми дозування, що має постійний рівень дозування та тривалість циклу. Рівень дозування та тривалість циклу постійної

порівняльної схеми можуть бути такими самими, як і початкова доза та початкова тривалість схеми зі зменшенням дози та/або зі збільшенням тривалості дозування.

У деяких випадках рівень токсичності вимірюють як частоту небажаних явищ, що виникли після початку лікування (НЯВЛ), що розвиваються після одного циклу лікування при конкретній загальній дозі CD19-ADC. НЯ, що виникли після початку лікування (НЯВЛ), визначається як будь-яке явище, що не було присутнє до впливу CD19-ADC, або будь-яке вже присутнє явище, ступінь виразності або частота якого погіршується після впливу CD19-ADC. Частота НЯ при застосуванні схеми зі зменшенням дози та/або зі збільшенням тривалості дозування може становити не більше 95 %, наприклад, не більше 90 %, не більше 80 %, не більше 70 %, не більше 60 %, не більше 50 %, не більше 40 %, не більше 30 %, не більше 20 %, не більше 10 % або не більше 5 % від частоти НЯ у відповідній схемі з постійним рівнем дози та тривалістю циклу. Небажані явища будуть класифіковані відповідно до Загальних термінологічних критеріїв оцінки небажаних явищ (CTCAE), версія 4.0 (v4.03, опубліковано 14 червня 2010 р.; публікація Національного інституту здоров'я США (NIH) № 09-5410).

Наприклад, якщо окремих цикл лікування схеми однократного дозування в 100 суб'єктів призводить до 10 НЯ, а окремих цикл лікування відповідної схеми зі зменшенням дози та/або зі збільшенням тривалості дозування призводить до 5 НЯ, частота НЯ при застосуванні схеми зі зменшенням дози та/або зі збільшенням тривалості дозування становить 50 % від частоти НЯ у відповідній схемі з постійним рівнем дози та тривалістю циклу.

У деяких випадках рівень токсичності вимірюють як частоту серйозних небажаних явищ (СНЯ), що розвиваються після одного циклу лікування при конкретній загальній дозі CD19-ADC. Серйозне небажане явище (СНЯ) визначається як будь-яке явище, яке призводить до смерті, негайно загрожує життю, вимагає стаціонарної госпіталізації або продовження існуючої госпіталізації, призводить до постійної або значної інвалідності/непрацездатності або являє собою вроджену аномалію/порок розвитку.

Госпіталізація для факультативних процедур або для дотримання протоколу не вважається СНЯ. Важливі медичні явища, які можуть не призвести до смерті, можуть не загрозовувати життю або можуть не вимагати госпіталізації, можуть вважатися СНЯ, якщо, на підставі відповідного медичного судження, вони можуть поставити під загрозу пацієнта або можуть зажадати медичного або хірургічного втручання для запобігання 1 з виходів, перерахованих у цій визначенні. Приклади таких медичних явищ включають алергійний бронхоспазм, що вимагає інтенсивного лікування у відділенні невідкладної допомоги або вдома, стійку патологію компонентів крові або судоми, які не призводять до стаціонарної госпіталізації, або розвиток лікарської залежності або зловживання лікарськими засобами. Частота СНЯ при застосуванні схеми зі зменшенням дози та/або зі збільшенням тривалості дозування може становити не більше 95 %, наприклад, не більше 90 %, не більше 80 %, не більше 70 %, не більше 60 %, не більше 50 %, не більше 40 %, не більше 30 %, не більше 20 %, не більше 10 % або не більше 5 % від частоти СНЯ у відповідній схемі з постійним рівнем дози та тривалістю циклу. Небажані явища будуть класифіковані відповідно до CTCAE, версія 4.0 (v4.03, опубліковано 14 червня 2010 р.; публікація NIH № 09-5410).

У деяких випадках рівень токсичності вимірюють як частоту обмежуючої дозу токсичності (ОДТ), що розвивається після одного циклу лікування при конкретній загальній дозі CD19-ADC. Частота ОДТ при застосуванні схеми зі зменшенням дози та/або зі збільшенням тривалості дозування може становити не більше 95 %, наприклад, не більше 90 %, не більше 80 %, не більше 70 %, не більше 60 %, не більше 50 %, не більше 40 %, не більше 30 %, не більше 20 %, не більше 10 % або не більше 5 % від частоти ОДТ у відповідній схемі з постійним рівнем дози та тривалістю циклу.

Наприклад, якщо окремих цикл лікування схеми однократного дозування в 100 суб'єктів призводить до 10 ОДТ, а окремих цикл лікування відповідної схеми зі зменшенням дози та/або зі збільшенням тривалості дозування призводить до 5 ОДТ, частота ОДТ при застосуванні схеми зі зменшенням дози та/або зі збільшенням тривалості дозування становить 50 % від частоти ОДТ у відповідній схемі з постійним рівнем дози та тривалістю циклу.

У даній заявці ОДТ визначається як будь-яке з наступних явищ, крім тих, які явно викликані основним захворюванням або сторонніми причинами:

- Гематологічна ОДТ визначається як:
 - Фебрильна нейтропенія або нейтропенічна інфекція 3 або 4 ступеня важкості.
 - Нейтропенія 4 ступеня важкості, що триває >7 днів.
 - Тромбоцитопенія 4 ступеня важкості.
 - Тромбоцитопенія 3 ступеня важкості з клінічно значимою кровотечею або тромбоцитопенія 3 ступеня важкості, що вимагає переливання тромбоцитів.

- Анемія 4 ступеня важкості.
- Негематологічна ОДТ визначається як:
- Синдром лізису пухлини (TLS) 4 ступеня важкості (TLS 3 ступені важкості не буде являти собою ОДТ, якщо тільки він не призводить до незворотного ушкодження органів-мішеней).

5 - НЯ 3 ступеня важкості або вище (включаючи нудоту, блювоту, діарею та дисбаланс електролітів, тривалістю більше 48 годин, незважаючи на оптимальну терапію; крім алопеції всіх ступенів важкості).

- Реакція гіперчутливості 3 ступеня важкості або вище (незалежно від премедикації).

- Виразка шкіри 2 ступеня важкості або вище.

10 Вищевказані небажані явища будуть класифіковані відповідно до СТCAE, версія 4.0 (v4.03, опубліковано 14 червня 2010 р.; публікація NIH № 09-5410).

Згідно з даним винаходом також запропонований спосіб підвищення ефективності лікування, асоційованої із введенням CD19-ADC суб'єкту, причому зазначений спосіб включає введення CD19-ADC у схемі зі зменшенням дози та/або зі збільшенням тривалості дозування, визначеній в даній заявці.

У деяких випадках підвищення ефективності вимірюють щодо схеми дозування, що має постійний рівень дозування та тривалість циклу. Рівень дозування та тривалість циклу постійної порівняльної схеми можуть бути такими самими як і початкова доза та початкова тривалість схеми зі зменшенням дози та/або зі збільшенням тривалості дозування.

У деяких випадках рівень ефективності вимірюють як частку суб'єктів, що досягають щонайменше стабільного захворювання [SD] після одного циклу лікування при конкретній загальній дозі ADC (тобто частка суб'єктів, що досягають або стабільного захворювання [SD], часткової відповіді [PR], або повної відповіді [CR]). Частка суб'єктів, що досягають щонайменше SD, може становити щонайменше 110 %, наприклад, щонайменше 120 %, щонайменше 130 %, щонайменше 140 %, щонайменше 150 %, щонайменше 160 %, щонайменше 170 %, щонайменше 180 %, щонайменше 190 % або щонайменше 200 % від частки суб'єктів, що досягають щонайменше стабільного захворювання [SD] у відповідній схемі з постійним рівнем дози та тривалістю циклу.

Наприклад, якщо схема однократного дозування в 100 суб'єктів призводить до щонайменше SD в 50 суб'єктів, а відповідна схема зі зменшенням дози та/або зі збільшенням тривалості дозування призводить до щонайменше SD в 80 суб'єктів, частка суб'єктів, що досягають щонайменше SD при застосуванні схеми зі зменшенням дози та/або зі збільшенням тривалості дозування становить 160 % від частки суб'єктів, що досягають щонайменше часткової відповіді [SD] у відповідній схемі з постійним рівнем дози та тривалістю циклу.

Оцінка відповіді на лікування із застосуванням ADC може бути заснована на зразках кісткового мозку (аспірат або біопсія, якщо аспірат не може бути отриманий), взятих до кінця кожного циклу лікування. Наприклад, на 19 день $\pm$ 3 дні в 21-денному циклі лікування. Відповідь суб'єкта на ADC може бути класифікована як CR, PR, SD або PD відповідно до критеріїв класифікації Лугано від 2014 року (із застосуванням нових критеріїв "Cheson"), в яких:

- Повна відповідь (CR) визначається як досягнення кожного з наступних:

- Вузлове захворювання <1,5 см за LDi

- Позавузлове захворювання: відсутнє

- Селезінка: регрес до норми

- Немає нових уражень

- Кістковий мозок: нормальний за морфологією; якщо неуточнений, негативний за ІГХ

- Часткова відповідь (PR) визначається як досягнення кожного з наступних:

- Вузлове захворювання $\geq$ 50 % зниження щодо вихідного рівня SPD всіх цільових уражень

- Немає збільшення нецільових уражень

- Селезінка: >50 % зменшення щодо вихідного рівня збільшеної частини селезінки (значення >13 см)

- Немає нових уражень

- Стабільне захворювання (SD) визначається як досягнення кожного з наступних:

- Вузлове захворювання <50 % зниження щодо вихідного рівня SPD всіх цільових уражень

- Не дотримуються критерії для вузлового PD

- Немає прогресування нецільових уражень

- Немає прогресування збільшення селезінки

- Немає нових уражень

Критерії вузлового PD:

Окремий вузол/ураження повинен (повинне) бути патологічним, включаючи:

- LDi > 1,5 см I

- Збільшення на ≥ 50 % щодо мінімальної обмірюваної величини PPD И
- Збільшення Ldi або Sdi щодо мінімальної вимірюваної величини
- $\geq 0,5$ см для уражень ≤ 2 см
- $\geq 1,0$ см для уражень > 2 см

5 Лейкоз

Згідно з даним винаходом запропонований спосіб зменшення токсичності та/або побічних ефектів, асоційованих із введенням CD19-ADC суб'єкту, причому зазначений спосіб включає введення CD19-ADC у схемі фракціонованого дозування, визначеній у даній заявці.

10 У деяких випадках зменшення токсичності вимірюють щодо схеми однократного дозування, що має таку саму введену загальну дозу та тривалість циклу лікування. У такій схемі однократного дозування загальну дозу CD19-ADC вводять у вигляді однократної дози на початку циклу лікування.

15 У деяких випадках рівень токсичності вимірюють як частоту небажаних явищ, що виникли після початку лікування (НЯВЛ), що розвиваються після одного циклу лікування при конкретній загальній дозі CD19-ADC. НЯ, що виникло після початку лікування (НЯВЛ), визначається як будь-яке явище, що не було присутнє до впливу CD19-ADC, або будь-яке вже присутнє явище, ступінь виразності або частота якого погіршується після впливу CD19-ADC. Частота НЯ при застосуванні схеми фракціонованого дозування може становити не більше 95 %, наприклад, не більше 90 %, не більше 80 %, не більше 70 %, не більше 60 %, не більше 50 %, не більше 40 %, 20 не більше 30 %, не більше 20 %, не більше 10 % або не більше 5 % від частоти НЯ у відповідній схемі однократного дозування. Небажані явища будуть класифіковані відповідно до СТCAE, версія 4.0 (v4.03, опубліковано 14 червня 2010 р.; публікація NIH № 09-5410).

25 Наприклад, якщо окремий цикл лікування схеми однократного дозування в 100 суб'єктів призводить до 10 НЯ, а окремий цикл лікування відповідної схеми фракціонованого дозування призводить до 5 НЯ, то частота НЯ при застосуванні схеми фракціонованого дозування становить 50 % від частоти НЯ у відповідній схемі однократного дозування.

30 У деяких випадках рівень токсичності вимірюють як частоту серйозних небажаних явищ (СНЯ), що розвилися після одного циклу лікування при конкретній загальній дозі CD19-ADC. Серйозне небажане явище (СНЯ) визначається як будь-яке явище, яке призводить до смерті, негайно загрожуює життю, вимагає стаціонарної госпіталізації або продовження існуючої госпіталізації, призводить до постійної або значної інвалідності/непрацездатності або є вродженою аномалією/пороком розвитку.

35 Госпіталізація для факультативних процедур або для дотримання протоколу не вважається СНЯ. Важливі медичні явища, які можуть не призвести до смерті, можуть не загрожувати життю або можуть не вимагати госпіталізації, можуть вважатися СНЯ, якщо, на підставі відповідного медичного судження, вони можуть поставити під загрозу пацієнта або можуть зажадати медичного або хірургічного втручання для запобігання одного з виходів, перерахованих у цьому визначенні. Приклади таких медичних явищ включають алергійний бронхоспазм, що вимагає інтенсивного лікування у відділенні невідкладної допомоги або вдома, стійку патологію 40 компонентів крові або судоми, які не призводять до стаціонарної госпіталізації, або розвиток лікарської залежності або зловживання лікарськими засобами. Частота СНЯ при застосуванні схеми фракціонованого дозування може становити не більше 95 %, наприклад, не більше 90 %, не більше 80 %, не більше 70 %, не більше 60 %, не більше 50 %, не більше 40 %, не більше 30 %, не більше 20 %, не більше 10 % або не більше 5 % від частоти СНЯ у відповідній схемі однократного дозування. Небажані явища будуть класифіковані відповідно до СТCAE, версія 4.0 (v4.03, опубліковано 14 червня 2010 р.; публікація NIH № 09-5410).

45 У деяких випадках рівень токсичності вимірюють як частоту обмежуючої дозу токсичності (ОДТ), що розвивається після одного циклу лікування при конкретній загальній дозі CD19-ADC. Частота ОДТ при застосуванні схеми фракціонованого дозування може становити не більше 95 %, наприклад, не більше 90 %, не більше 80 %, не більше 70 %, не більше 60 %, не більше 50 %, не більше 40 %, не більше 30 %, не більше 20 %, не більше 10 % або не більше 5 % від частоти ОДТ у відповідній схемі однократного дозування.

50 Наприклад, якщо окремий цикл лікування схеми однократного дозування в 100 суб'єктів призводить до 10 ОДТ, а окремий цикл лікування відповідної фракціонованої схеми дозування призводить до 5 ОДТ, частота ОДТ при застосуванні фракціонованої схеми дозування становить 50 % від частоти ОДТ у відповідній схемі однократного дозування.

У даній заявці ОДТ визначається як будь-яке з наступних явищ, крім тих, які явно викликані основним захворюванням або сторонніми причинами:

- Гематологічна ОДТ визначається як:

- Явище нейтропенії й/або тромбоцитопенії 3 ступеня важкості або вище, або анемія 4 ступеня важкості, з гіпоклітинним кістковим мозком, що триває протягом 6 тижнів або більше після початку циклу, при відсутності залишкового лейкозу (тобто з <5 % мієлобластів). У випадку нормоклітинного кісткового мозку з <5 % мієлобластів панцитопенія ≥ 3 ступеня важкості протягом 8 тижнів буде вважатися ОДТ.

- Негематологічна ОДТ визначається як:

- Синдром лізису пухлини 4 ступеня важкості (TLS 3 ступеня важкості не буде являти собою ОДТ, якщо тільки він не призводить до незворотного ушкодження органів-мішеней).

- НЯ 3 ступеня важкості або вище (включаючи нудоту, блювоту, діарею та дисбаланс електролітів, тривалістю більше 48 годин, незважаючи на оптимальну терапію; крім алопеції всіх ступенів важкості).

- Реакція гіперчутливості 3 ступеня важкості або вище згідно з СТCAE (незалежно від премедикації).

- Виразка шкіри 3 ступеня важкості або вище згідно з СТCAE.

Вищевказані небажані явища будуть класифіковані відповідно до СТCAE, версія 4.0 (v4.03, опубліковано 14 червня 2010 р.; публікація NIH № 09-5410).

Згідно з даним винаходом також запропонований спосіб підвищення ефективності лікування, асоційованої із введенням CD19-ADC суб'єкту, причому зазначений спосіб включає введення CD19-ADC у схемі фракціонованого дозування, визначеній в даній заявці.

У деяких випадках підвищення ефективності вимірюють щодо схеми однократного дозування, що має таку саму введену загальну дозу та тривалість циклу лікування. У такій схемі однократного дозування загальну дозу ADC вводять у вигляді однократної дози на початку циклу лікування.

У деяких випадках рівень ефективності вимірюють як частку суб'єктів, що досягають щонайменше часткової відповіді [PR] після одного циклу лікування при конкретній загальній дозі ADC (тобто частка суб'єктів, що досягають або часткової відповіді [PR], повної відповіді з неповним відновленням кількості формених елементів крові [CRi] або повної відповіді [CR]). Частка суб'єктів, що досягають щонайменше PR, може становити щонайменше 110 %, наприклад, щонайменше 120 %, щонайменше 130 %, щонайменше 140 %, щонайменше 150 %, щонайменше 160 %, щонайменше 170 %, щонайменше 180 %, щонайменше 190 % або щонайменше 200 % від частки суб'єктів, що досягають щонайменше часткової відповіді [PR] у відповідній схемі однократного дозування.

Наприклад, якщо схема однократного дозування в 100 суб'єктів призводить до щонайменше PR в 50 суб'єктів, а відповідна схема фракціонованого дозування призводить до щонайменше PR в 80 суб'єктів, частка суб'єктів, що досягають щонайменше PR при застосуванні схеми фракціонованого дозування, становить 160 % від частки суб'єктів, що досягають щонайменше часткової відповіді [PR] у відповідній схемі однократного дозування.

Оцінка відповіді на лікування із застосуванням ADC може бути заснована на зразках кісткового мозку (аспірат або біопсія, якщо аспірат не може бути отриманий), взятих до кінця кожного циклу лікування. Оцінка відповіді на лікування із застосуванням ADC може бути заснована на зразках кісткового мозку (аспірат або біопсія, якщо аспірат не може бути отриманий), взятих до кінця вибірових циклів лікування, наприклад, кожного другого циклу лікування. Наприклад, на 19 день ± 3 дня в 21-денному циклі лікування. Відповідь суб'єкта на ADC може бути класифікована як CR, CRi, PR, PD або NR у відповідності з наступними критеріями:

- Повна відповідь (CR) визначається як досягнення кожного з наступних:

- Формула кісткового мозку, що показує ≤ 5 % бластних клітин,

- Абсолютна кількість нейтрофілів (ANC) $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ і кількість тромбоцитів $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$,

- Відсутність екстрамедулярного захворювання,

- Пацієнт не залежить від переливань червоних клітин крові (RBC, ЧКК).

- Повна відповідь з неповним відновленням кількості формених елементів крові (CRi) визначається як досягнення всіх критеріїв CR, за винятком того, що значення для ANC можуть бути $< 1,0(10^9/\text{л})$ і/або значення для тромбоцитів можуть бути $< 100(10^9/\text{л})$.

- Часткова відповідь (PR) визначається як досягнення кожного з наступних:

- ANC $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ і кількість тромбоцитів $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$

- Формула кісткового мозку, що показує зниження ≥ 50 % щодо вихідного рівня відсотка бластних клітин кісткового мозку до рівня > 5 % і ≤ 25 %.

- Відсутність відповіді визначається як відсутність досягнення CR, CRi або PR.

- Прогресуюче захворювання (PD) визначається як:

- Для пацієнтів з CR або CRi перший день повторної появи бластних клітин у кістковому мозку та/або периферичної крові до рівня $\geq 5\%$ або розвиток екстрамедулярного захворювання.
- Для пацієнтів з PR перший день збільшення кількості бластних клітин у кістковому мозку та/або периферичної крові так, що пацієнт надалі не відповідає критеріям для PR.

5 Відбір пацієнта

У певних випадках суб'єктів відбирають як підходящих для лікування із застосуванням або (а) схеми зі зменшенням дози та/або зі збільшенням тривалості дозування, або (б) схеми фракціонованого дозування до одержання лікування.

10 Переважно суб'єктів відбирають для лікування із застосуванням описаних схем зі зменшенням дози та/або зі збільшенням тривалості дозування, якщо вони мають, приблизно мають або в них діагностована лімфома. Наприклад, лімфома може являти собою неходжкінську лімфому, таку як дифузійна великоклітинна В-клітинна лімфома (DLBCL), фолікулярна лімфома (FL), лімфома з клітин мантийної зони (MCL), хронічна лімфоцитарна лімфома (ХЛЛ), мікроглобулінемія Вальденстрема, лімфома Беркітта й В-клітинна лімфома з

15 клітин крайової зони (MZBL).

Переважно суб'єктів відбирають для лікування із застосуванням описаних схем фракціонованого дозування, якщо вони мають лейкоз, мають підозру на лейкоз або в них діагностований лейкоз. Наприклад, лейкоз може являти собою лейкоз ворсистих клітин (HCL), варіант лейкозу ворсистих клітин (HCL-v) і гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ), такий як

20 позитивний за філадельфійською хромосомою ГЛЛ (Ph⁺ ГЛЛ) або негативний за філадельфійською хромосомою ГЛЛ (Ph⁻ ГЛЛ).

У даній заявці суб'єктами, які вважаються підходящими для лікування, є ті суб'єкти, які, як очікується, одержать користь від лікування або дадуть відповідь на нього. Суб'єкти можуть мати рак або можуть мати підозру на рак, або можуть бути піддані ризику розвитку рака. У суб'єктів

25 міг бути діагностований рак. Зокрема, суб'єкти можуть мати або можуть мати підозру на, або можуть бути піддані ризику розвитку лімфоми або лейкозу. У деяких випадках суб'єкти можуть мати або можуть мати підозру на, або можуть бути піддані ризику розвитку солідного раку, в якому присутні асоційовані з пухлиною непухлинні клітини, які експресують CD19, такі як інфільтруючі клітини, які експресують CD19.

30 У деяких випадках суб'єктів відбирають на підставі кількості або профілю експресії CD19. У деяких випадках відбір заснований на експресії CD19 на поверхні клітини.

У деяких випадках визначають експресію CD19 у конкретній тканині, що представляє інтерес. Наприклад, у зразку лімфоїдної тканині або пухлинній тканині. У деяких випадках визначають системну експресію CD19. Наприклад, у зразку циркулюючої рідини, такої як кров,

35 плазма, сироватка або лімфа.

У деяких випадках суб'єкта відбирають як підходящого для лікування через присутність експресії CD19 у зразку. У цих випадках суб'єкти без експресії CD19 можуть вважатися невідповідними для лікування.

40 В інших випадках рівень експресії CD19 застосовують для відбору суб'єкта як підходящого для лікування. Якщо рівень експресії CD19 вище граничного рівня, визначають, що суб'єкт підходить для лікування.

У деяких випадках присутність CD19⁺ в клітинах у зразку вказує на те, що суб'єкт підходить для лікування комбінацією, що містить ADC. В інших випадках величина експресії CD19 повинна бути вище граничного рівня, щоб вказувати на те, що суб'єкт підходить для лікування. У деяких

45 випадках спостереження, що локалізація CD19 змінюється в зразку у порівнянні з контролем, вказує на те, що суб'єкт підходить для лікування.

У деяких випадках суб'єкт вважається підходящим для лікування, якщо клітини, отримані з лімфатичного вузла або позавузлових ділянок, реагують із антитілами до CD19, згідно з визначенням за допомогою ІГХ.

50 У деяких випадках визначають, що пацієнт підходить для лікування, якщо щонайменше 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % або більше від всіх клітин у зразку експресують CD19. У деяких випадках, розкритих у даній заявці, визначають, що пацієнт підходить для лікування, якщо щонайменше 5 % клітин у зразку експресують CD19.

55 У деяких випадках визначають, що пацієнт підходить для лікування, якщо він мав ОДТ у попередньому циклі лікування однократною дозою ADC.

У деяких випадках визначають, що пацієнт підходить для лікування, якщо він проявляв які-небудь ознаки ADC-індукованої токсичності у попередньому циклі лікування однократною дозою ADC.

У деяких випадках визначають, що пацієнт підходить для лікування, якщо він має підвищену чутливість до ADC-індукованої токсичності.

У деяких випадках визначають, що пацієнт підходить для лікування, якщо його захворювання є рецидивуючим або рефрактерним.

5 У деяких випадках суб'єкт проходить неврологічне обстеження до лікування із застосуванням ADC. Переважно неврологічне обстеження включає тести інтенсивності, чутливості рефлексів і глибоких сухожильних рефлексів.

У деяких випадках визначають, що суб'єкт не підходить для лікування із застосуванням ADC, якщо він має або недавно мав неврологічне порушення. Приклади таких порушень включають поліомієліт і розсіяний склероз. Зазвичай неврологічні порушення, які пояснюються попереднім анамнезом суб'єкта й які, як відомо, не зв'язані або не є чинником ризику для лікування із застосуванням ADC, не роблять суб'єкта невідповідним для лікування із застосуванням ADC. Прикладом такого порушення є лівостороння слабкість, яка, як відомо, є результатом попереднього гострого порушення мозкового кровообігу, такого як інсульт.

15 Неврологічне порушення, обговорюване у даній заявці, може являти собою полірадікулопатію (включаючи гостру запальну демієлінізуючу полірадікулонеуропатію (AIDP)), синдром Гійєна-Барре (GBS), міастенію гравіс або неврологічне порушення, яке пов'язане або є ранньою ознакою полірадікуліту, GBS або міастенії гравіс (наприклад, висхідна втрата чутливості (двостороння) та/або моторна слабкість).

20 У деяких випадках суб'єкт проходить неврологічне обстеження після введення ADC. У деяких випадках результати неврологічного обстеження суб'єкта після введення ADC порівнюють із результатами до введення ADC, щоб оцінити будь-яка зміна випробовуваних неврологічних параметрів. У деяких випадках лікування із застосуванням ADC зменшують, припиняють або остаточно припиняють, якщо суб'єкт відчуває неврологічну токсичність.

25 Неврологічна токсичність, обговорювана у даній заявці, може являти собою полірадікулопатію (включаючи гостру запальну демієлінізуючу полірадікулонеуропатію (AIDP)), синдромом Гійєна-Барре (GBS), міастенію гравіс або неврологічне порушення, яке пов'язане або є ранньою ознакою полірадікуліту, GBS або міастенії гравіс (наприклад, висхідна втрата чутливості (двостороння) та/або моторна слабкість).

30 У деяких випадках суб'єкт проходить неврологічне обстеження після кожного введення ADC. У деяких випадках результати неврологічного обстеження суб'єкта після кожного введення ADC порівнюють із результатами перед самим недавнім введенням ADC, щоб оцінити будь-яку зміну випробовуваних неврологічних параметрів. У деяких випадках результати неврологічного обстеження суб'єкта після кожного введення ADC порівнюють із результатами перед першим введенням ADC, щоб оцінити будь-яку зміну випробовуваних неврологічних параметрів.

35 У деяких випадках суб'єкт проходить неврологічне обстеження, якщо він відчуває неврологічну токсичність після введення ADC.

У деяких випадках лікування із застосуванням ADC зменшують, припиняють або остаточно припиняють, якщо суб'єкт має неврологічне порушення або відчуває неврологічну токсичність. Наприклад, якщо суб'єкт відчуває неврологічну токсичність ≥ 1 ступеня важкості, таку як неврологічна токсичність 1 ступеня важкості, яка пов'язана або є раннім показником полірадікуліту (наприклад, висхідна втрата чутливості (двостороння) та/або моторна слабкість), лікування із застосуванням ADC може бути зменшене або припинене. У деяких випадках, якщо суб'єкт відчуває неврологічну токсичність ≥ 2 ступеня важкості (наприклад, полірадікуліт або GBS 2 ступеня важкості), лікування із застосуванням ADC може бути остаточно припинене.

Небажані явища будуть класифіковані відповідно до CTCAE, версія 4.0 (v4.03, опубліковано 14 червня 2010 р.; публікація NIH № 09-5410).

У деяких випадках лікування із застосуванням ADC зменшують шляхом зменшення дози ADC, яку вводять суб'єкту в кожному наступному циклі лікування. У деяких випадках лікування із застосуванням ADC зменшують шляхом збільшення тривалості кожного наступного циклу лікування, наприклад, з 3-тижневого циклу до 6-тижневого циклу. У деяких випадках лікування із застосуванням ADC зменшують шляхом зменшення дози ADC, яку вводять суб'єкту в кожному наступному циклі лікування, і збільшення тривалості кожного наступного лікування.

55 У деяких випадках лікування із застосуванням ADC припиняють шляхом припинення лікування із застосуванням ADC до дозволу токсичності. У деяких випадках лікування із застосуванням ADC відновляють після дозволу токсичності до вихідних умов. Суб'єкт може перебувати під спостереженням щотижня, поки неврологічна токсичність не розв'яжеться. У деяких випадках лікування припиняють на строк до 3 тижнів (21 день).

60 Наприклад, у деяких випадках суб'єкт проходить неврологічне обстеження, якщо він відчуває неврологічну токсичність ≥ 1 ступеня важкості, таку як неврологічна токсичність 1

ступеня важкості, яка пов'язана або є ранньою ознакою полірадикуліту (наприклад, висхідна втрата чутливості (двостороння) та/або моторна слабкість). У деяких випадках, якщо суб'єкт відчуває неврологічну токсичність ≥ 1 ступеня важкості (наприклад, полірадикуліт або GBS 1 ступеня важкості), лікування із застосуванням ADC відновляють після дозволу токсичності до вихідних умов. Суб'єкт може перебувати під спостереженням щотижня, поки неврологічна токсичність не виявиться.

У деяких випадках, якщо суб'єкт відчуває неврологічну токсичність ≥ 2 ступеня важкості (наприклад, полірадикуліт або GBS 2 ступеня важкості), лікування із застосуванням ADC остаточно припиняють.

У деяких випадках визначають, що суб'єкт не підходить для лікування із застосуванням ADC, якщо він має, недавно мав або мав в анамнезі інфекцію, викликану патогеном, який може бути асоційований з неврологічним і/або пов'язаним з імунітетом захворюванням. Приклади таких патогенів включають HSV1, HSV2, VZV, EBV, CMV, кір, грип А, вірус Зіка, вірус Чікунгунья, *Mycoplasma pneumoniae*, *Campylobacter jejuni* або ентеровірус D68.

У деяких випадках лікування із застосуванням ADC зменшують, припиняють або остаточно припиняють, якщо суб'єкт відчуває, має або заразився інфекцією, викликану патогеном, який може бути асоційований з неврологічним і/або пов'язаним з імунітетом захворюванням. Приклади таких патогенів включають HSV1, HSV2, VZV, EBV, CMV, кір, грип А, вірус Зіка, вірус Чікунгунья, *Mycoplasma pneumoniae*, *Campylobacter jejuni* або ентеровірус D68. У деяких випадках лікування із застосуванням ADC припиняють на строк щонайменше 4 тижня після дозволу симптомів інфекції.

Приклади пов'язаних з імунітетом захворювань включають ревматоїдний артрит, системний прогресуючий склероз [склеродермію], системну червону вовчанку, синдром Шегрена, аутоімунний васкуліт [наприклад, гранулематоз Вегенера].

У деяких випадках лікування із застосуванням ADC зменшують, припиняють або остаточно припиняють, якщо суб'єкт відчуває різні види автоімунної токсичності ≥ 1 ступеня важкості (наприклад, ендокринопатії).

Зразки

Зразок може містити або може походити з: деякої кількості крові; деякої кількості сироватки, що походить з крові суб'єкта, яка може містити рідку частину крові, отриману після видалення фібринового згустку та клітин крові; деякої кількості соку підшлункової залози або рідини зі спинномозкової пункції; зразка тканини або біопсії; або клітин, виділених у зазначеного суб'єкта.

Зразок може бути взятий з будь-якої тканини або рідини організму. У певних випадках зразок може включати або може походити зі зразка тканини, біопсії, резекції або виділених клітин від зазначеного суб'єкта.

У певних випадках зразок являє собою зразок тканини. Зразок може являти собою зразок пухлинної тканини, такої як ракова пухлинна тканина. Зразок міг бути отриманий за допомогою біопсії пухлини. У деяких випадках зразок являє собою зразок лімфоїдної тканини, такої як зразок лімфоїдного ураження або біопсія лімфатичного вузла. У деяких випадках зразок являє собою біопсію шкіри.

У деяких випадках зразок беруть з рідини організму, більше переважно з тієї, яка циркулює за всім організмом. Відповідно, зразок може являти собою зразок крові або зразок лімфи. У деяких випадках зразок являє собою зразок сечі або зразок слини.

У деяких випадках зразок являє собою зразок крові або зразок, що походить з крові. Зразок, що походить з крові, може являти собою відібрану фракцію крові суб'єкта, наприклад, відібрану фракцію, що містить клітини, або фракцію плазми або сироватки.

Відібрана фракція, що містить клітини, може містити типи клітин, що представляють інтерес, які можуть включати білі клітини крові (БКК), зокрема, мононуклеарні клітини периферичної крові (МКПК) та/або гранулоцити, та/або червоні клітини крові (ЧКК). Відповідно, способи згідно з даним винаходом можуть включати виявлення поліпептиду CD19 або нуклеїнової кислоти в крові, у білих клітинах крові, мононуклеарних клітинах периферичної крові, гранулоцитах і/або червоних клітинах крові.

Зразок може бути свіжим або архівним. Наприклад, архівна тканина може бути отримана при першому діагнозі суб'єкта або з біопсії при рецидиві. У певних випадках зразок являє собою свіжу біопсію.

Статус суб'єкта

Суб'єкт може являти собою тварину, ссавця, плацентарного ссавця, сумчастого (наприклад, кенгуру, вомбата), однопрохідну тварину (наприклад, качкодзьоба), гризуна (наприклад, морську свинку, хом'яка, пацюка, мишу), представника мишачих (наприклад, мишу), зайцеподібного (наприклад, кролика), пернатого (наприклад, птаха), представника собачих

(наприклад, собаку), представника котятих (наприклад, кішку), представника кінських (наприклад, коня), свиноподібного (наприклад, свиню), представника овечих (наприклад, вівцю), представника бичачих (наприклад, корову), примата, мавпоподібного (наприклад, мавпу або людиноподібну мавпу), мавпу (наприклад, мавпу, павіана), людиноподібну мавпу (наприклад, горилу, шимпанзе, орангутана, гібона) або людину.

Крім того, суб'єкт може мати будь-яку з його форм розвитку, наприклад, плід. Згідно з одним переважним варіантом реалізації даного винаходу суб'єкт являє собою людину. Терміни "суб'єкт", "пацієнт" й "індивідуум" використовуються у даній заявці взаємозамінно.

У деяких випадках, розкритих у даній заявці, суб'єкт має або має підозру на, або було виявлено, що він підданий ризику розвитку раку. У деяких випадках, розкритих у даній заявці, у суб'єкта вже діагностований рак.

Суб'єкт може мати, може мати підозру на, могло бути виявлено, що він підданий ризику розвитку або в нього могла бути діагностована лімфома, така як неходжкінська лімфома, включаючи дифузійну великоклітинну В-клітинну лімфому (DLBCL), фолікулярну лімфому (FL), лімфому з клітин мантийної зони (MCL), хронічну лімфоцитарну лімфому (ХЛЛ), мікроглобулінемію Вальденстрема, лімфому Беркітта та В-клітинну лімфому з клітин крайової зони (MZBL) Таких суб'єктів переважно лікують із застосуванням схеми зі зменшенням дози та/або зі збільшенням тривалості дозування, яка розкрита в даній заявці.

Суб'єкт може мати, може мати підозру на, могло бути виявлено, що він підданий ризику розвитку або в нього міг бути діагностований лейкоз, такий як лейкоз ворсистих клітин (HCL), варіант лейкозу ворсистих клітин (HCL-v) і гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ), такий як позитивний за філадельфійською хромосомою ГЛЛ (Ph⁺ ГЛЛ) або негативний за філадельфійською хромосомою ГЛЛ (Ph⁻ ГЛЛ). [Fielding A., Haematologica. 2010 Jan; 95(1): 8–12]. Таких суб'єктів переважно лікують із застосуванням схеми фракціонованого дозування, яка розкрита в даній заявці.

У деяких випадках у суб'єкта діагностований солідний рак, що містить CD19⁺ експресуючі інфільтруючі Т-клітини.

Суб'єкт може проходити або пройшов терапевтичне лікування такого раку. Суб'єкт міг раніше одержувати ADCx19 або не одержував його. У деяких випадках рак являє собою лейкоз або лімфому, включаючи неходжкінську лімфому.

Контролі

У деяких випадках експресію CD19 у суб'єкта порівнюють із цільовою експресією в контролі. Контролі можна застосовувати для підтвердження правильності забарвлення та для виявлення експериментальних артефактів.

У деяких випадках контроль може являти собою еталонний зразок або еталонний набір даних. Еталон може являти собою зразок, який був отриманий раніше від суб'єкта з відомим ступенем придатності. Еталон може являти собою набір даних, отриманий в результаті аналізу еталонного зразка.

Контролі можуть являти собою позитивні контролі, в яких молекула-мішень, як відомо, присутня або експресується на високому рівні, або негативні контролі, в яких молекула-мішень, як відомо, відсутня або експресується на низькому рівні.

Контролі можуть являти собою зразки тканини, отримані від суб'єктів, які, як відомо, одержують користь від лікування. Тканина може бути того самого типу, як і випробовуваний зразок. Наприклад, зразок пухлинної тканини від суб'єкта можна порівнювати з контрольним зразком пухлинної тканини від суб'єкта, який, як відомо, підходить для лікування, такого як суб'єкт, який раніше відповів на лікування.

У деяких випадках контроль може являти собою зразок, отриманий від того самого суб'єкта, як і випробовуваний зразок, але з тканини, яка, як відомо, є здоровою. Таким чином, зразок ракової тканини від суб'єкта можна порівнювати зі зразком неракової тканини.

У деяких випадках контроль являє собою зразок культури клітин.

У деяких випадках випробовуваний зразок аналізують до інкубації з антитілом для визначення рівня фонових фарбування, властивого цьому зразку.

У деяких випадках застосовують контроль ізотипу. У контролях ізотипу застосовують антитіло того самого класу, як і цільове специфічне антитіло, але вони не вступають в імунні взаємодії зі зразком. Такі контролі можна застосовувати для того щоб відрізнити неспецифічні взаємодії цільового специфічного антитіла.

Способи можуть включати інтерпретацію морфології й імуногістохімії гематопатологом, щоб гарантувати точну інтерпретацію результатів випробування. Спосіб може включати підтвердження того, що профіль експресії корелює з очікуваним профілем. Наприклад, при аналізі величини експресії CD19 спосіб може включати підтвердження того, що у

випробовуваному зразку експресія спостерігається у вигляді забарвлення мембрани з цитоплазматичним компонентом. Спосіб може включати підтвердження того, що співвідношення цільового сигналу та шуму вище граничного рівня, що дозволяє чітко розрізняти специфічні та неспецифічні фонові сигнали.

5 Способи лікування

У даній заявці термін "лікування", стосовно до лікування стану, зазвичай відноситься до лікування та терапії, будь то людини або тварини (наприклад, у ветеринарних додатках), в яких досягається деякий цільовий терапевтичний ефект, наприклад, інгібування прогресування стану, і включає зменшення швидкості прогресування, зупинку швидкості прогресування, регресію стану, поліпшення стану та лікування стану. Також включене лікування як профілактичний захід (тобто профілактика, запобігання).

У даній заявці термін "терапевтично ефективна кількість" або "ефективна кількість" відноситься до такої кількості активної сполуки або матеріалу, композиції або лікарської форми, що містить активну сполуку, яка ефективна для досягнення деякого цільового терапевтичного ефекту, відповідно до розумного співвідношення користь/ризик, при введенні відповідно до цільової схеми лікування. Зазвичай, якщо спосіб лікування описує застосування ADC, мається на увазі, що ADC застосовують у терапевтично ефективній кількості.

Фактична введена кількість, а також швидкість та тимчасова динаміка введення будуть залежати від характеру та ступеня важкості того, що лікують. Призначення лікування, наприклад, прийняття рішень про дозування, входить в обов'язки лікарів загальної практики й інших лікарів. Суб'єкт міг пройти випробування, щоб визначити, чи підходить він для одержання лікування у відповідності зі способами, розкритими в даній заявці. Спосіб лікування може включати етап визначення того, чи підходить суб'єкт для лікування із застосуванням способу, розкритого в даній заявці.

Аналогічним чином, у даній заявці термін "профілактично ефективна кількість" відноситься до такої кількості активної сполуки або матеріалу, композиції або лікарської форми, що містить активну сполуку, яка ефективна для досягнення деякого цільового профілактичного ефекту, відповідно до розумного співвідношення користь/ризик, при введенні відповідно до цільової схеми лікування.

У даній заявці розкриті способи терапії. Також запропонований спосіб лікування, що включає введення суб'єкту, що потребує лікування, терапевтично ефективної кількості ADC у схемі зі зменшенням дози та/або зі збільшенням тривалості дозування.

ADC може містити антитіло до CD19. Антитіло до CD19 може являти собою антитіло RB4v1.2. ADC може містити лікарський засіб, який являє собою димер ПБД. ADC може являти собою ADC до CD19 і, зокрема, Adcx19. ADC може являти собою ADC, розкритий в WO2014/057117.

Лікування може включати введення ADC окремо або в додатковій комбінації з іншими засобами лікування, або одночасно, або послідовно, залежно від стану, що підлягає лікуванню. При послідовному введенні у деяких випадках ADC вводять до іншого лікування; для інших випадків ADC вводять після іншого лікування. Приклади способів лікування та терапії включають, але не обмежуються ними, хіміотерапію (введення активних агентів, включаючи, наприклад, лікарські засоби, такі як хіміотерапевтичні засоби); імунотерапію; хірургічне втручання; та променеву терапію.

"Хіміотерапевтичний агент" являє собою хімічну сполуку, яку можна застосовувати в лікуванні раку, незалежно від механізму дії. Класи хіміотерапевтичних агентів включають, але не обмежуються ними: алкілюючі агенти, антиметаболіти, рослинні алкалоїди, що блокують мітотичне веретено, цитотоксичні/протипухлинні антибіотики, інгібітори топоізомерази, антитіла, фотосенсибілізатори й інгібітори кіназ. Хіміотерапевтичні агенти включають сполуки, що використовуються в "націленій терапії", імуні-онкологічні лікарські засоби, такі як інгібітори контрольної точки, і звичайну хіміотерапію.

Приклади хіміотерапевтичних агентів включають: леналідомід (ревлімід®, Celgene), вориностат (золінза®, Merck), панобіностат (фарідак®, Novartis), моцетиностат (MGCD0103), еверолімус (зортрес®, цертікан®, Novartis), бендамустин (треакісим®, рибомустин®, левакт®, треанда®, Mundipharma International), ерлотиніб (тарцева®, Genentech/OSI Pharm.), доцетаксел (таксотер®, Sanofi-Aventis), 5-FU (фторурацил, 5-фторурацил, № CAS 51-21-8), гемцитабін (гемзар®, Lilly), PD-0325901 (№ CAS 391210-10-9, Pfizer), цисплатин (цис-діамін, дихлорплатина (II), № CAS 15663-27-1), карбоплатин (№ CAS 41575-94-4), паклітаксел (таксол®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Прінстон, Нью-Джерсі, США), трастузумаб (герцептин®, Genentech), темозоломід (4-метил-5-оксо-2,3,4,6,8-пентазабіцикло[4.3.0]нона-2,7,9-триєн-9-карбоксамід, № CAS 85622-93-1, темодар®, темодал®, Schering Plough), тамоксифен ((Z)-2-[4-(1,2-дифенілбут-1-

еніл)фенокси]-N,N-диметилетанамін, нолвадекс®, істубал®, валодекс®) і доксорубіцин (адріаміцин®), Akti-1/2, HPPD і рапаміцин.

Інші приклади хіміотерапевтичних агентів включають: оксаліплатин (елоксатин®, Sanofi), бортезоміб (велкейд®, Millennium Pharm.), сутент (сунітиніб®, SU11248, Pfizer), летрозол (фемара®, Novartis), іматиніб мезилат (глібек®, Novartis), XL-518 (інгібітор Mek, Exelixis, WO 2007/044515), ARRY-886 (інгібітор Mek, AZD6244, Array BioPharma, Astra Zeneca), SF-1126 (інгібітор PI3K, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (інгібітор PI3K, Novartis), XL-147 (інгібітор PI3K, Exelixis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), фулвестрант (фазлодекс®, AstraZeneca), лейковорин (фолінова кислота), рапаміцин (сиролімус, рапамун®, Wyeth), лапатиніб (тайкерб® GSK572016, Glax-Smith Kline), лонафарніб (сарасар™, SCH 66336, Schering Plough), сорафеніб (нексавар®, BAY43-9006, Bayer Labs), гефітініб (іпесса®, AstraZeneca), іринотекан (камптосар®, CPT-11 Pfizer), типіфарніб (зарнестра™, Johnson&Johnson), абраксан™ (без кремофору), альбумін-модифіковані складі наночастинок паклітакселу (American Pharmaceutical Partners, Schauberg, Іллінойс, США), вандетаніб (rINN, ZD6474, закзима®, AstraZeneca), хлорамбуцил, AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), темсиролімус (торизел®, Wyeth), пазопаніб (GlaxoSmithKline), канфосфамід (телцита®, Telik), тіотепа та циклофосфамід (цитоксан®, неосар®); алкілсульфонати, такі як бусульфан, імпросульфан і піпосульфан; азириди, такі як бензодоба, карбоксон, метуредоба й уредоба; етиленіміни та метиламеламіни, включаючи алтретамін, триетиленмеламін, триетиленфосфамід, триетилентіофосфамід і триметилмеламін; ацетогеніни (зокрема, булатацин і булатацинон); камптотецин (включаючи синтетичний аналог топотекан); бріостатин; калістатин; CC-1065 (включаючи його синтетичні аналоги адозелезин, карзелезин і бізелезин); криптофіцини (зокрема, криптофіцин 1 і криптофіцин 8); доластатин; дуокарміцин (включаючи синтетичні аналоги KW-2189 і CB1-TM1); елейтеробін; панкреатистатин; саркодиктин; спонгістатин; азотні іприти, такі як хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорфосфамід, естрамустин, іфосфамід, мехлоретамін, гідрохлорид оксиду мехлоретаміну, мелфалан, новембіхін, фенестерин, преднімустин, трофосфамід, урамустин; нітрозосечовини, такі як кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, німустин і ранімнустин; антибіотики, такі як енедіноні антибіотики (наприклад, каліхеаміцин, каліхеаміцин гамма-1I, каліхеаміцин-омега1I (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); динеміцин, динеміцин А; бісфосфонати, такі як клодронат; еспераміцин; а також хромофорну частину неокарцинонстатину та родинні хромофори хромопротеїнових енедінонових антибіотиків), аклаціномізини, актиноміцин, аутраміцин, азасерин, блеоміцини, кактиноміцин, карабіцин, карміноміцин, карзинофілін, хромоміцини, дактиноміцин, даунорубіцин, деторубіцин, 6-діазо-5-оксо-L-норлейцин, морфоліно-доксорубіцин, ціаноморфоліно-доксорубіцин, 2-піролінодоксорубіцин і дезоксидоксорубіцин), епірубіцин, есорубіцин, ідарубіцин, неморубіцин, марцеломіцин, мітоміцини, такі як мітоміцин С, мікофенолова кислота, ногаламіцин, оливоміцини, пепломіцин, порфіроміцин, пуроміцин, келаміцин, родорубіцин, стрептозоцин, стрептозоцин, туберцидин, убенімекс, зиностатин, зорубіцин, антиметаболіти, такі як метотрексат і 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолієвої кислоти, такі як денотерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; аналоги пурину, такі як флударабін, 6-меркаптопурин, тіаміприн, тіогуанін; аналоги піримідину, такі як анцітабін, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабін, дидезоксіуридин, доксифлуридин, еноцітабін, флоксуридин; андрогени, такі як калустерон, дромостанолон пропіонат, епітіостанол, мепітіостан, тестолактон; засоби, що пригнічують функції надниркових залоз, такі як аміноглутетимід, мітотан, трилостан; заповнювач фолієвої кислоти, такий як фролінова кислота; ацеглатон; глікозид альдофосфаміду; амінолевулінова кислота; енілурацил; амсакрин; бестрабуцил; бісантрен; едатраксат; дефофамін; демеколцин; діазиквон; елфорнітин; ацетат еліптінію; епотилон; етоглуцид; нітрат галію; гідроксисечовина; лентинан; лонідаїнін; майтанзіноїди, такі як майтанзин й ансамітоцини; мітогуазон; мітоксантрон; мопіданмол; нітраерин; пентостатин; фенамет; пірарубіцин; лосоксантрон; подофілінова кислота; 2-етилгідрозид; прокарбазин; полісахаридний комплекс PSK® (JHS Natural Products, Юджин, Орегон, США); разоксан; ризоксин; сизофіран; спірогерманій; тенауазонова кислота; триазиквон; 2,2',2''-трихлортриетиламін; трихотецени (зокрема, токсин Т-2, веракурин А, роридин А й ангідин); уретан; віндезин; дакарбазин; маномустин; мітобронітол; мітолактол; піпоброман; гацитозин; арабінозид ("Ара-С"); циклофосфамід; тіотепа; 6-тіогуанін; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платини, такі як цисплатин і карбоплатин; вінбластин; етопозид (VP-16); іфосфамід; мітоксантрон; вінкрестин; вінорелбін (навельбін®); новантрон; теніпозид; едатрексат; дауноміцин; аміноптерин; капецитабін (кселода®, Roche); ібандронат; CPT-11; інгібітор топоізомерази RFS 2000; диформетилорнітин (DMFO); ретиноїди, такі як ретиноева кислота; і фармацевтично прийнятні солі, кислоти та похідні будь-якого з

вищезгаданих. Можна застосовувати комбінації агентів, такі як СНР (доксорубіцин, преднізон, циклофосфамід) або СНОР (доксорубіцин, преднізон, циклофосфамід, вінкрестин).

У визначення "хіміотерапевтичний агент" також включені: (i) протигормональні агенти, функція яких полягає в регуляції або інгібуванні дії гормону на пухлині, такі як антиестрогени та селективні модулятори рецепторів естрогену (SERM), включаючи, наприклад, тамоксифен (включаючи нолвадекс®; цитрат тамоксифену), ралоксифен, дролоксифен, 4-гідрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY117018, онапристон і фарестон® (цитрат тореміфіну); (ii) інгібітори ароматази, які інгібують фермент ароматазу, яка регулює вироблення естрогену в надниркових залозах, такі як, наприклад, 4(5)-імідазоли, аміноглутетимід, мегасе® (ацетат мегестролу), аромазин® (екземестан; Pfizer), форместаніє, фадрозол, рівісор® (ворозол), фемара® (петрозол; Novartis) й аримідекс® (анастрозол; AstraZeneca); (iii) антиандрогени, такі як флутамід, нілутамід, бікалутамід, лейпролід і гозерелін; а також троксацитабін (1,3-діоксолан-нуклеозидний аналог цитозину); (iv) інгібітори протеїнкінази, такі як інгібітори MEK (WO 2007/044515); (v) інгібітори ліпідкінази; (vi) антисенсові олігонуклеотиди, зокрема, ті, які інгібують експресію генів у сигнальних шляхах, що беруть участь в абераційній проліферації клітин, наприклад, PKC-альфа, Raf і H-Ras, такі як облімерсен (генасенс®, Genta Inc.); (vii) рибозими, такі як інгібітори експресії VEGF (наприклад, ангіозим®) й інгібітори експресії HER2; (viii) вакцини, такі як вакцини для генної терапії, наприклад, аловектин®, лейвектин® і ваксид®, пролейкін® rIL-2; інгібітори топоізомерази 1, такі як лютотекан®, абарелікс® rmRH; (ix) антиангіогенні агенти, такі як бевацизумаб (авастин®, Genentech); і фармацевтично прийнятні солі, кислоти та похідні будь-якого з вищезгаданих.

У визначення "хіміотерапевтичний агент" також включені терапевтичні антитіла, такі як алемтузумаб (кампат), бевацизумаб (авастин®, Genentech); цетуксимаб (ербітукс®, Imclone); панітумумаб (вектибікс®, Amgen), ритуксимаб (ритуксан®, Genentech/Biogen Idec), офатумумаб (арзерра®, GSK), пертузумаб (перджета™, омнітарг™, 2C4, Genentech), трастузумаб (герцептин®, Genentech), тозитумумаб (бексар, Corixa), MDX-060 (Medarex) і кон'югат антитіло-лікарський засіб, гемтузумаб озогаміцин (мілотарг®, Wyeth).

Гуманізовані моноклональні антитіла з терапевтичним потенціалом в якості хіміотерапевтичних агентів у комбінації з кон'югатами згідно з даним винаходом включають: алемтузумаб, аполізумаб, азелізумаб, атлізумаб, бапінейзумаб, бевацизумаб, біватузумаб, мертанзин, кантузумаб мертанзин, цеделізумаб, цертолізумаб пегол, цидфузитузумаб, цидтузумаб, даклізумаб, екулізумаб, ефалізумаб, епратузумаб, ерлізумаб, фелвізумаб, фонтолізумаб, гемтузумаб озогаміцин, інотузумаб озогаміцин, іпілімумаб, лабетузумаб, лінтузумаб, матузумаб, меполізумаб, мотавізумаб, мотовізумаб, наталізумаб, німотузумаб, ноловізумаб, нумавізумаб, окрелізумаб, омалізумаб, палівізумаб, пасколізумаб, пекфуситузумаб, пектузумаб, пертузумаб, пекселізумаб, ралівізумаб, ранібізумаб, реслівізумаб, реслізумаб, ресівізумаб, ровелізумаб, руплізумаб, сибротузумаб, сиплізумаб, сонтузумаб, такатузумаб тетраксетан, тадоцизумаб, талізумаб, тефібазумаб, тоцилізумаб, торалізумаб, трастузумаб, тукутузумаб целмолейкін, тукузитузумаб, умавізумаб, уртоксазумаб, ніволумаб, пембролізумаб, дурвалумаб і візілізумаб.

У деяких випадках, зокрема, ADC вводять суб'єктам в комбінації зі стероїдом, ібрутнібом, дурвуламабом, ритуксимабом і/або цитарабіном.

Комбінація зі стероїдами

При розробці схем дозування ADC, описаних у даній заявці, було виявлено, що введення стероїдів, таких як дексаметазон, зменшує частоту та/або ступінь важкості симптому токсичності, про який повідомляють суб'єкти.

Відповідно, згідно з переважними варіантами реалізації даного винаходу ADC вводять у комбінації зі стероїдом, таким як дексаметазон.

Переважно стероїд являє собою дексаметазон. Інші підходящі стероїди належать до класів кортикостероїдів, таким як глюкокортикоїди. Приклади глюкокортикоїдів включають кортизол (гідрокортизон), кортизон, преднізон, преднізолон, метилпреднізолон, дексаметазон, бетаметазон, триамцинолон, ацетат флудрокортизону й ацетат дезоксикортикостерону.

Конкретно передбачені варіанти реалізації, в яких CD19-ADC вводять в комбінації зі стероїдом, таким як дексаметазон. Переважно першу дозу стероїду вводять до введення CD19-ADC, наприклад, щонайменше за 2 години до введення ADC. Додаткова доза стероїду, такого як дексаметазон, може бути введена суб'єкту наступного дня після введення ADC. Необов'язково інша додаткова доза стероїду, такого як дексаметазон, може бути введена суб'єкту за день до введення ADC.

Стероїд може бути введений до введення ADC, наприклад, щонайменше за 2 години, щонайменше 6 годин, щонайменше 12 годин або за день до введення ADC.

Згідно з деякими варіантами реалізації даного винаходу першу дозу стероїду вводять за день до введення ADC. Друга доза стероїду потім може бути введена в день введення ADC, переважно до введення ADC, наприклад, щонайменше за 2 години до введення ADC. Третя доза стероїду потім може бути введена наступного дня після введення ADC. У схемах дозування, що включають більше одного введення ADC на цикл лікування (наприклад, схеми фракціонованого дозування), стероїд переважно вводять тільки в комбінації з першим введенням ADC у кожному циклі лікування.

Згідно з деякими варіантами реалізації даного винаходу першу дозу стероїду вводять у день введення ADC, переважно до введення ADC, наприклад, щонайменше за 2 години до введення ADC. Друга доза стероїду потім може бути введена наступного дня після введення ADC. У схемах дозування, що включають більше одного введення ADC на цикл лікування (наприклад, схеми фракціонованого дозування), стероїд переважно вводять тільки в комбінації з першим введенням ADC у кожному циклі лікування.

Стероїд може бути введений за допомогою будь-якого способу, відомого в даній області техніки, такого як пероральний, парентеральний (наприклад, внутрішньовенна, внутрішньом'язова або інтратекальна ін'єкція), інгаляційний або місцевий. Переважно стероїд вводять перорально.

Стероїд може бути введений у ряді схем дозування. Наприклад, доза стероїду, що підлягає введенню на добу, може бути введена у вигляді однократної дози, двох часткових доз, трьох часткових доз або більше ніж трьох часткових доз. Переважно часткові дози мають однаковий розмір. Переважно дозу стероїду, що підлягає введенню на добу, вводять у вигляді двох рівні часткові доз.

Кожна доза стероїду може становити 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг, 10 мг, 11 мг, 12 мг, 14 мг, 16 мг, 18 мг, 20 мг, 22 мг, 24 мг, 26 мг, 28 мг або 30 мг.

Кожна часткова доза стероїду може становити 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг, 10 мг, 11 мг, 12 мг, 13 мг, 14 мг або 15 мг.

Згідно з деякими варіантами реалізації даного винаходу дексаметазон вводять перорально у вигляді 4 мг два рази на добу: (i) за день до введення ADC, (ii) у день введення ADC, і (iii) наступного дня після введення ADC. Стероїд вводять у комбінації з ADC, введеним тільки в 1 тиждень, в 1 день кожного циклу, незалежно від графіка лікування ADC.

Згідно з деякими варіантами реалізації даного винаходу дексаметазон вводять перорально у вигляді 4 мг два рази на добу: (i) у день введення ADC, щонайменше за 2 години до ADC, і (ii) наступного дня після введення ADC. Стероїд вводять у комбінації з ADC, введеним тільки в 1 тиждень, в 1 день кожного циклу, незалежно від графіка лікування ADC.

Згідно з деякими варіантами реалізації даного винаходу дексаметазон вводять перорально у вигляді 8 мг два рази на добу: (i) за день до введення ADC, (ii) у день введення ADC, переважно щонайменше за 2 години до ADC, і (iii) наступного дня після введення ADC. Стероїд вводять у комбінації з ADC, введеним тільки в 1 тиждень, в 1 день кожного циклу, незалежно від графіка лікування ADC.

Згідно з деякими варіантами реалізації даного винаходу дексаметазон вводять перорально у вигляді 8 мг два рази на добу: (i) у день введення ADC, переважно щонайменше за 2 години до ADC, і (ii) наступного дня після введення ADC. Стероїд вводять у комбінації з ADC, введеним тільки в 1 тиждень, в 1 день кожного циклу, незалежно від графіка лікування ADC.

Дексаметазон:

(i) № CAS(50-02-2

(див. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

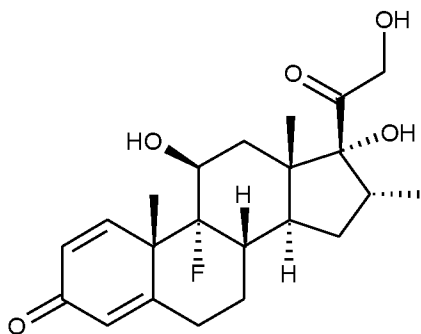
(ii) Унікальний ідентифікатор інгредієнта (UNII) (7S5I7G3JQL

(див. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)

(iii) Назва за IUPAC

(8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-фторо-11,17-дигідрокси-17-(2-гідроксиацетил)-10,13,16-триметил-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-додекагідро-3H-циклопента[а]фенантрен-3-он

(iv) Структура



Комбінація з ібрутинібом

Передбачене введення CD19-ADC у комбінації з ібрутинібом, зокрема, у варіантах реалізації, в яких проліферативне порушення являє собою лімфому.

Ібрутиніб може бути введений суб'єкту до, одночасно або після CD19-ADC. Переважно CD19-ADC й ібрутиніб вводять одночасно. Наприклад, у деяких випадках введення ібрутинібу починають в 1 день 1 циклу лікування схеми дозування CD19-ADC, описаної в даній заявці.

При введенні в комбінації з ібрутинібом CD19-ADC переважно вводять у схемі дозування, що складається з двох циклів лікування Q3W (одна доза кожні 3 тижні). Переважно доза, що вводиться в кожному із двох циклів лікування, є однаковою. Згідно з іншим варіантом друга доза може являти собою зменшену дозу; іншими словами, схема дозування може являти собою схему зі зменшенням дози, визначену в даній заявці.

При введенні в комбінації з ібрутинібом початкова доза може становити приблизно 60 мкг/кг, приблизно 90 мкг/кг, приблизно 120 мкг/кг або приблизно 150 мкг/кг. Згідно з деякими варіантами реалізації даного винаходу при введенні в комбінації з ібрутинібом початкова доза CD19-ADC може становити від приблизно 140 до 160 мкг/кг.

У деяких випадках CD19-ADC й ібрутиніб вводять послідовно. Наприклад, у деяких випадках введення ібрутинібу починають після завершення лікування CD19-ADC.

У деяких випадках введення ібрутинібу припиняють по завершенню лікування CD19-ADC. Однак, як правило, введення ібрутинібу триває після завершення лікування CD19-ADC. У деяких випадках введення ібрутинібу триває до 1 року після завершення лікування CD19-ADC.

У тих випадках, коли суб'єкт досягає CR після первинного лікування комбінацією CD19-ADC й ібрутинібу, як правило, суб'єкту не вводять додатковий CD19-ADC. У цих випадках введення ібрутинібу, як правило, триває до 1 року після завершення лікування CD19-ADC.

У тих випадках, коли суб'єкт досягає SD або PR після первинного лікування комбінацією CD19-ADC й ібрутинібу, суб'єкту може бути введений додатковий CD19-ADC. У цих випадках введення ібрутинібу, як правило, триває після первинного лікування комбінацією CD19-ADC й ібрутинібу. Якщо суб'єкт не досяг CR протягом 3 місяців після завершення первинного лікування CD19-ADC, суб'єкту може бути введений додатковий CD19-ADC.

Додатковий CD19-ADC може бути введений у схемі дозування, що складається з двох циклів лікування Q3W. Переважно доза, що вводиться в кожному з двох циклів лікування, є однаковою. Згідно з іншим варіантом друга доза може являти собою зменшену дозу; іншими словами, схема дозування може являти собою схему зі зменшенням дози, визначену в даній заявці. Як правило, додатковий CD19-ADC вводять у комбінації з лікуванням ібрутинібом.

Ібрутиніб може бути введений у схемі дозування QD (одна доза на добу); іншими словами, ібрутиніб може бути введений один раз на добу. Переважно доза ібрутинібу, що вводиться, становить від приблизно 550 до 570 мг/доба, наприклад, приблизно 560 мг/доба. Зменшені добові дози становлять приблизно 420 мг/доба та приблизно 280 мг/доба; зменшені дози можуть бути введені, якщо, наприклад, суб'єкт проявляє токсичність, пов'язану з лікуванням.

У деяких випадках, коли CD19-ADC вводять у комбінації з ібрутинібом, суб'єкт має або має підозру на, або було виявлено, що він підданий ризику розвитку, або в нього діагностований рак, такий як неходжкінська лімфома, така як дифузійна великоклітинна В-клітинна лімфома (DLBCL) або лімфома з клітин мантийної зони (MCL).

Ібрутиніб (імбрувіка):

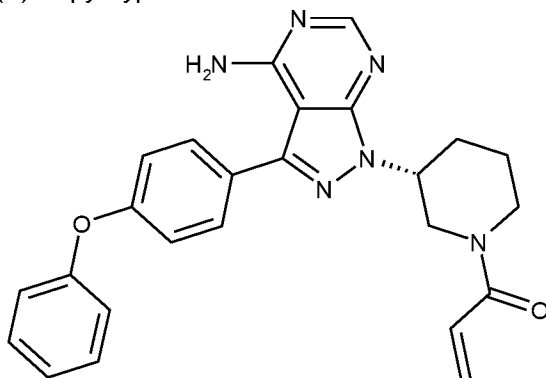
(i) № CAS → 936563-96-1

(див. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

(ii) Унікальний ідентифікатор інгредієнта (UNII) → 1 × 70OSD4VX (див. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)

(iii) Назва за IUPAC → 1-[(3R)-3-[4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл]піперидин-1-іл]проп-2-ен-1-он

(iv) Структура →



5 Комбінація з дурвалумабом

Передбачене введення CD19-ADC у комбінації з дурвалумабом, зокрема, у варіантах реалізації, в яких проліферативне порушення являє собою лімфому.

Дурвалумаб може бути введений суб'єкту до, одночасно або після CD19-ADC. Переважно CD19-ADC і дурвалумаб вводять одночасно; іншими словами, CD19-ADC і дурвалумаб вводять як частину того самого циклу лікування. У деяких випадках CD19-ADC і дурвалумаб не вводять у той самий день циклу лікування. Наприклад, у деяких випадках CD19-ADC вводять в 1 день циклу лікування, а дурвалумаб вводять на 8 день циклу лікування.

При введенні в комбінації з дурвалумабом CD19-ADC переважно вводять у схемі дозування, що складається з двох циклів лікування Q3W. Переважно доза CD19-ADC, що вводиться в кожному із двох циклів лікування, є однаковою. Згідно з іншим варіантом друга доза може являти собою зменшену дозу; іншими словами, схема дозування може являти собою схему зі зменшенням дози, визначену в даній заявці.

При введенні в комбінації з CD19-ADC дурвалумаб переважно вводять у схемі дозування Q3W. Згідно з деякими варіантами реалізації даного винаходу доза дурвалумабу, що вводиться, становить від приблизно 1400 до 1600 мг. Доза дурвалумабу, що вводиться, переважно становить 1500 мг.

У деяких випадках, коли CD19-ADC вводять у комбінації з дурвалумабом, початкова доза становить приблизно 90 мкг/кг, приблизно 120 мкг/кг або приблизно 150 мкг/кг. Згідно з деякими варіантами реалізації даного винаходу при введенні в комбінації з дурвалумабом початкова доза CD19-ADC може становити від приблизно 140 до 160 мкг/кг.

У деяких випадках CD19-ADC і дурвалумаб вводять послідовно. Наприклад, у деяких випадках введення дурвалумабу починають після завершення лікування CD19-ADC.

У деяких випадках введення дурвалумабу припиняють по завершенню лікування CD19-ADC. Однак, як правило, введення дурвалумабу триває після завершення лікування CD19-ADC. У деяких випадках введення дурвалумабу триває до 1 року після завершення лікування CD19-ADC.

При введенні після завершення лікування CD19-ADC дурвалумаб переважно вводять у схемі дозування Q4W. Згідно з деякими варіантами реалізації даного винаходу доза дурвалумабу, що вводиться, становить від приблизно 1400 до 1600 мг. доза дурвалумабу, що вводиться, переважно становить 1500 мг.

У тих випадках, коли суб'єкт досягає CR після первинного лікування комбінацією CD19-ADC і дурвалумабу, як правило, суб'єкту не вводять додатковий CD19-ADC. У цих випадках введення дурвалумабу, як правило, триває до 1 року після завершення лікування CD19-ADC.

У тих випадках, коли суб'єкт досягає SD або PR після первісного лікування комбінацією CD19-ADC і дурвалумабу, суб'єкту може бути введений додатковий CD19-ADC. У цих випадках введення дурвалумабу, як правило, триває після первинного лікування комбінацією CD19-ADC і дурвалумабу. Якщо суб'єкт не досяг CR протягом 3 місяців після завершення первинного лікування CD19-ADC, суб'єкту може бути введений додатковий CD19-ADC.

Додатковий CD19-ADC може бути введений у схемі дозування, що складається з двох циклів лікування Q3W. Переважно доза, що вводиться в кожному з двох циклів лікування, є однаковою. Згідно з іншим варіантом друга доза може являти собою зменшену дозу; іншими словами, схема дозування може являти собою схему зі зменшенням дози, визначену в даній заявці. Як правило, додатковий CD19-ADC вводять у комбінації з лікуванням дурвалумабом.

У деяких випадках, коли CD19-ADC вводять у комбінації з дурвалумабом, суб'єкт має або має підозру на, або було виявлено, що він підданий ризику розвитку, або в нього діагностований рак, такий як неходжкінська лімфома, така як дифузійна великоклітинна В-клітинна лімфома (DLBCL), лімфома з клітин мантийної зони (MCL) або фолікулярна лімфома (FL).

5 Дурвалумаб/MEDI4736:

(i) № CAS → 1428935-60-7

(див. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

(ii) Унікальний ідентифікатор інгредієнта (UNII) → 28 × 28 × 9OKV (див. [http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-](http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm)

10 UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm)

(iii) послідовність VH

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVD
SVKGRFTISRDNALNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCAREGGWFGELAFDYWGQGTLLTVSS

(iv) послідовність VL

15 EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQVRVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRATGIPDRFSG
SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSLPWTFGQGTKVEIK

Комбінація з ритуксимабом

Передбачене введення CD19-ADC у комбінації з ритуксимабом, зокрема, у варіантах реалізації, в яких проліферативне порушення являє собою лімфому.

20 Ритуксимаб може бути введений суб'єкту до, одночасно або після CD19-ADC. Переважно CD19-ADC та ритуксимаб вводять одночасно. Наприклад, у деяких випадках введення ритуксимабу й CD19-ADC починають в 1 день 1 циклу лікування описаної схеми дозування CD19-ADC.

25 У деяких випадках CD19-ADC і ритуксимаб вводять послідовно. Наприклад, у деяких випадках введення ритуксимабу починають після завершення лікування CD19-ADC.

Ритуксимаб може бути введений у схемі дозування Q3W. Згідно з деякими варіантами реалізації даного винаходу доза ритуксимабу, що вводиться, становить від 325 до 425 мг/м². Переважно доза ритуксимабу, що вводиться, становить 375 мг/м².

30 Переважно в тих випадках, коли CD19-ADC вводять в комбінації з ритуксимабом, початкова доза становить приблизно 90 мкг/кг, приблизно 120 мкг/кг або приблизно 150 мкг/кг. Згідно з деякими варіантами реалізації даного винаходу при введенні в комбінації з ритуксимабом початкова доза CD19-ADC може становити від приблизно 140 до 160 мкг/кг.

35 У деяких випадках, коли CD19-ADC вводять у комбінації з ритуксимабом, суб'єкт має або має підозру, або було виявлено, що він підданий ризику розвитку, або в нього діагностований рак, такий як неходжкінська лімфома, така як дифузійна великоклітинна В-клітинна лімфома (DLBCL).

40 У деяких випадках, коли CD19-ADC вводять у комбінації з ритуксимабом, суб'єкт може проходити або міг пройти лікування ритуксимабом. У деяких випадках індивідуум може бути рефрактерним до лікування (або подальшому лікуванню) ритуксимабом. У варіантах реалізації, в яких індивідуум проходить або пройшов лікування ритуксимабом, ADC до CD19 може бути введений у комбінації з ритуксимабом або без безперервного введення ритуксимабу.

Ритуксимаб:

(i) № CAS (174722-31-7

(див. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

45 (ii) Посилання Drugbank → DB00073

(див. <https://www.drugbank.ca/>)

(iii) Унікальний ідентифікатор інгредієнта (UNII) → 4F4 × 42SYQ6 (див. [http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-](http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm)

50 UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm)

(iv) Послідовність важкого ланцюга:

QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRLGLEWIGAIYPGNGDTSYNQK
FKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAASTKGPSV
FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSS
LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKAEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
55 CTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Послідовність легкого ланцюга:

60 QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSSPKPWYATSNLASGVPVRFSGSG
SGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC

LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYESTYLSSTLTLSKADYKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC

Комбінація з цитарабіном

5 Передбачено введення CD19-ADC у комбінації з цитарабіном, зокрема, у варіантах реалізації, в яких проліферативне порушення являє собою лімфому.

Цитарабін може бути введений суб'єкту до, одночасно або після CD19-ADC. Переважно CD19-ADC та цитарабін вводять одночасно.

10 Згідно з переважними варіантами реалізації даного винаходу CD19-ADC вводять у схемі Q3W, переважно в 2 день циклу лікування. Переважно CD19-ADC вводять у початковій дозі протягом 2 циклів лікування й у зменшених дозах, що становлять 50 % від початкової дози, у наступних циклах. Згідно з деякими варіантами реалізації даного винаходу початкова доза становить від приблизно 140 до 160 мкг/кг, а зменшена доза становить від приблизно 70 до 80 мкг/кг. Переважно початкова доза становить приблизно 150 мкг/кг, а зменшена доза становить приблизно 75 мкг/кг.

15 Згідно з переважними варіантами реалізації даного винаходу цитарабін вводять у схемі Q3W, переважно у вигляді 5 часткових доз, розподілених за однією частковою дозою на день, з 1 по 5 день кожного циклу. Переважно цитарабін вводять у вигляді 5 рівних часткових доз. Часткова доза може становити приблизно 100 мг/м², приблизно 200 мг/м², приблизно 300 мг/м² або приблизно 400 мг/м².

20 У деяких випадках, коли CD19-ADC вводять у комбінації з цитарабіном, суб'єкт має або має підозру на, або було виявлено, що він підданий ризику розвитку, або в нього діагностований рак, такий як неходжкінська лімфома, така як дифузійна великоклітинна В-клітинна лімфома (DLBCL).

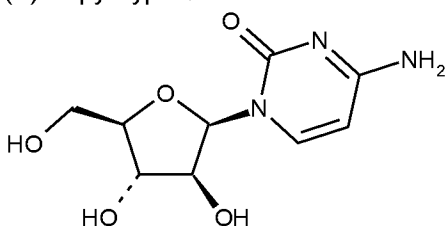
Цитарабін:

25 (i) № CAS → 147-94-4 (див. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

(ii) Унікальний ідентифікатор інгредієнта (UNII) → 04079A1RDZ (див. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)

(iii) Назва за IUPAC: 4-аміно-1-[(2R, 3S, 4R, 5R)-3,4-дигідрокси-5-(гідроксиметил)оксолан-2-іл]піримідин-2-он

30 (iv) Структура→



Комбінація з цитарабіном і ритуксимабом

Передбачено введення CD19-ADC у комбінації із цитарабіном і ритуксимабом, зокрема, у варіантах реалізації, в яких проліферативне порушення являє собою лімфому.

35 Цитарабін і ритуксимаб можуть бути введені суб'єкту до, одночасно або після CD19-ADC. Переважно CD19-ADC, цитарабін і ритуксимаб вводять одночасно. Наприклад, у деяких випадках введення цитарабіну, ритуксимабу й CD19-ADC починають в 1 день 1 циклу лікування описаної схеми дозування CD19-ADC.

40 Згідно з переважними варіантами реалізації даного винаходу ритуксимаб вводять у схемі Q3W, переважно в 1 день циклу лікування. Згідно з деякими варіантами реалізації даного винаходу доза ритуксимабу, що вводиться, становить від 325 до 425 мг/м². Переважно доза ритуксимабу, що вводиться, становить 375 мг/м².

45 Згідно з переважними варіантами реалізації даного винаходу CD19-ADC вводять у схемі Q3W, переважно в 2 день циклу лікування. Переважно CD19-ADC вводять у початковій дозі протягом 2 циклів лікування й у зменшеній дозі, що становить 50 % від початкової дози, у наступних циклах. Згідно з деякими варіантами реалізації даного винаходу початкова доза становить від приблизно 140 до 160 мкг/кг, а зменшена доза становить від приблизно 70 до 80 мкг/кг. Переважно початкова доза становить приблизно 150 мкг/кг, а зменшена доза становить приблизно 75 мкг/кг.

50 Згідно з переважними варіантами реалізації даного винаходу цитарабін вводять у схемі Q3W, переважно у вигляді 5 часткових доз, розподілених за однією частковою дозою на день, з 1 по 5 день кожного циклу. Переважно цитарабін вводять у вигляді 5 рівних часткових доз. Часткова доза може становити приблизно 100 мг/м², приблизно 200 мг/м², приблизно 300 мг/м² або приблизно 400 мг/м².

У деяких випадках, коли CD19-ADC вводять у комбінації з ритуксимабом і цитарабіном, суб'єкт має або має підозру на, або було виявлено, що він підданий ризику розвитку, або в нього діагностований рак, такий як неходжкінська лімфома, така як дифузійна великоклітинна В-клітинна лімфома (DLBCL).

У деяких випадках, коли CD19-ADC вводять у комбінації з цитарабіном і ритуксимабом, суб'єкт може проходити або пройшов лікування ритуксимабом. У деяких випадках індивідуум може бути рефрактерним до лікування (або подальшому лікуванню) ритуксимабом. У варіантах реалізації, в яких індивідуум проходить або пройшов лікування ритуксимабом, ADC до CD19 може бути введений у комбінації з ритуксимабом або без безперервного введення ритуксимабу.

Конкретно передбачені варіанти реалізації, в яких CD19-ADC вводять в комбінації з діуретиком, таким як спіронолактон. Діуретик може бути введений суб'єктам, що одержують CD19-ADC, які проявляють підвищення маси тіла, набряк або плевральний випіт.

Конкретно передбачені варіанти реалізації, в яких CD19-ADC вводять в комбінації з інтратекальним лікарським засобом для профілактики ЦНС.

Композиції відповідно до даного винаходу переважно являють собою фармацевтичні композиції. Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу та для застосування відповідно до даного винаходу можуть містити, на додаток до активного інгредієнта, тобто сполуці-кон'югату, фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, носій, буфер, стабілізатор або інші матеріали, добре відомі фахівцям у даній області техніки. Такі матеріали повинні бути нетоксичними та не повинні створювати перешкоди для ефективності активного інгредієнта. Точний характер носія або іншого матеріалу буде залежати від шляху введення, який може бути пероральним або за допомогою ін'єкції, наприклад, шкірної, підшкірної або внутрішньовенної.

Фармацевтичні композиції для перорального введення можуть бути у формі таблетки, капсули, порошку або рідини. Таблетка може містити твердий носій або ад'ювант. Рідкі фармацевтичні композиції зазвичай містять рідкий носій, такий як вода, нафтові, тваринні або рослинні олії, мінеральну олію або синтетичну олію. Може бути включений фізіологічний сольовий розчин, розчин декстрази або іншого сахариду або гліколі, такі як етиленгліколь, пропіленгліколь або поліетиленгліколь. Капсула може містити твердий носій, такий як желатин.

Для внутрішньовенної, шкірної або підшкірної ін'єкції або ін'єкції в місце ураження активний інгредієнт буде у формі парентерально прийнятного водяного розчину, який не містить пірогени та має підходящий рН, ізотонічність та стабільність. Фахівці з відповідними навичками в даній області техніки здатні приготувати підходящі розчини, застосовуючи, наприклад, ізотонічні носії, такі як ін'єкція хлориду натрію, ін'єкція розчину Рінгера, ін'єкція розчину Рінгера з лактозою. При необхідності можуть бути включені консерванти, стабілізатори, буфери, антиоксиданти й/або інші добавки.

Дозування

Фахівець в даній області техніки зрозуміє, що підходящі дозування ADC і композицій, що містять ці активні елементи, можуть варіюватися в різних суб'єктів. Визначення оптимального дозування зазвичай буде включати компенсацію рівня терапевтичної користі з будь-яким ризиком або шкідливими побічними ефектами. Вибраний рівень дозування буде залежати від множини факторів, включаючи, але не обмежуючись ними, активність конкретної сполуки, шлях введення, час введення, швидкість виведення сполуки, тривалість лікування, інші лікарські засоби, сполуки та/або матеріали, що застосовуються в комбінації, ступінь важкості стану, а також вид, стать, вік, масу, стан, загальний стан здоров'я й анамнез суб'єкта. Кількість сполуки та шлях її введення будуть, в остаточному підсумку, залишені на розсуд лікаря, ветеринара або клініциста, незважаючи на те, що зазвичай дозування буде вибране для досягнення локальних концентрацій у місці дії, які дозволяють досягти цільового ефекту, не викликаючи істотних небезпечних або шкідливих побічних ефектів.

У певних аспектах дозування ADC визначають на підставі експресії CD19 у зразку, отриманому від суб'єкта. Таким чином, рівень або локалізація експресії CD19 у зразку може вказувати на те, що потрібна більше висока або більше низька доза ADC. Наприклад, високий рівень експресії CD19 може вказувати на те, що підходящою буде більше висока доза ADC. У деяких випадках високий рівень експресії CD19 може вказувати на необхідність введення іншого агента на додаток до ADC. Наприклад, введення ADC у комбінації з хіміотерапевтичним агентом. Високий рівень експресії CD19 може вказувати на більш інтенсивну терапію.

У цілому доза кожної активної сполуки, що підходить, перебуває в діапазоні від приблизно 100 нг до приблизно 25 мг (більше типово від приблизно 1 мкг до приблизно 10 мг) на кілограм маси тіла суб'єкта на добу. Якщо активна сполука являє собою сіль, складний ефір, амід, проліки або тому подібне, кількість, що вводиться, розраховують на підставі вихідної сполуки, і, таким чином, фактична маса, яка повинна бути застосована, пропорційно збільшується.

У деяких ситуаціях нормування дозування на підставі параметрів розміру тіла, таких як площа поверхні тіла (BSA), дозволяє краще врахувати мінливість фармакокінетики ADC між суб'єктами, таку як швидкість кліренсу, ніж нормування на підставі маси тіла. У цих ситуаціях розрахунок рівнів дозування із застосуванням параметрів розміру тіла забезпечує більше точне дозування.

Відповідно, у деяких аспектах дозу ADC, що вводиться суб'єкту, нормують до розміру тіла суб'єкта (тобто не до маси тіла суб'єкта). У деяких випадках дозу ADC, що вводиться суб'єкту, нормують до площі поверхні тіла суб'єкта (BSA). Переважно, дозування ADC нормують до BSA із застосуванням формули Дюбуа (розкритої, наприклад, в *Japanese Journal of Clinical Oncology*, Volume 33, Issue 6, 1 June 2003, Pages 309–313, <https://doi.org/10.1093/jjco/hyg062>).

Антитіла

У даній заявці термін "антитіло" використовується в самому широкому змісті та конкретно включає моноклональні антитіла, поліклональні антитіла, димери, мультимери, поліспецифічні антитіла (наприклад, біспецифічні антитіла), інтактні антитіла (також описані як "повнорозмірні" антитіла) та фрагменти антитіл, за умови, що вони проявляють цільову біологічну активність, наприклад, здатність зв'язувати перший білок-мішень (Miller et al (2003) *Jour. of Immunology* 170:4854-4861). Антитіла можуть бути мишачими, людськими, гуманізованими, химерними або, що походять з інших видів, таких як кролик, коза, вівця, кінь та верблюд.

Антитіло являє собою білок, що виробляється імунною системою, який здатний розпізнавати та зв'язуватися з конкретним антигеном. (Janeway, C., Travers, P., Walport, M., Shlomchik (2001) *Immun-Biology*, 5 вид., Garland Publishing, New York). Антиген-мішень зазвичай має множину сайтів зв'язування, що також називаються епітопами, які розпізнаються областями, що визначають комплементарність (CDR), на множині антитіл. Кожне антитіло, яке специфічно зв'язується з однією епітопом, має одмінну структуру. Таким чином, один антиген може мати більше одного відповідного антитіла. Антитіло може містити повнорозмірну молекулу імуноглобуліну або імунологічно активну частину повнорозмірної молекули імуноглобуліну, тобто молекулу, яка містить антигензв'язуючий сайт, який імуноспецифічно зв'язує антиген мішені, що представляє інтерес, або його частину, причому такі мішені включають, але не обмежуються ними, ракову клітину або клітини, які виробляють аутоімунні антитіла, асоційовані з аутоімунним захворюванням. Імуноглобулін може бути будь-якого типу (наприклад, IgG, IgE, IgM, IgD і IgA), класу (наприклад, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 і IgA2) або підкласу або алотипу (наприклад, людський G1m1, G1m2, G1m3, не-G1m1 [тобто будь-який алотип, крім G1m1], G1m17, G2m23, G3m21, G3m28, G3m11, G3m5, G3m13, G3m14, G3m10, G3m15, G3m16, G3m6, G3m24, G3m26, G3m27, A2m1, A2m2, Km1, Km2 і Km3) молекули імуноглобуліну. Імуноглобуліни можуть походити з будь-яких видів, включаючи людину, мишу або кролика.

"Фрагменти антитіла" містять частину повнорозмірного антитіла, зазвичай його антигензв'язуючу або варіабельну область. Приклади фрагментів антитіла включають фрагменти Fab, Fab', F(ab')₂ і scFv; діатіла; лінійні антитіла; фрагменти, що виробляються бібліотекою експресії Fab, антиідіотипові (анти-Id) антитіла, CDR (область, що визначає комплементарність) й епітопзв'язуючі фрагменти будь-якого з вищевказаних, які імуноспецифічно зв'язуються з антигенами ракових клітин, вірусними антигенами або мікробними антигенами, одноланцюгові молекули антитіл; і поліспецифічні антитіла, утворені із фрагментів антитіл.

У даній заявці термін "моноклональне антитіло" відноситься до антитіла, отриманого з популяції по суті гомогенних антитіл, тобто окремі антитіла, що становлять популяцію, є ідентичними, за винятком можливих природних мутацій, які можуть бути присутніми у незначних кількостях. Моноклональні антитіла є високоспецифічними та спрямовані проти одного антигенного сайту. Крім того, на відміну від препаратів поліклональних антитіл, які включають різні антитіла, спрямовані проти різних детермінант (епітопів), кожне моноклональне антитіло спрямоване проти однієї детермінанти на антигені. На додаток до їх специфічності перевага моноклональних антитіл полягає в тому, що їх можна синтезувати без забруднення іншими антитілами. Обставина "моноклональний" вказує на характеристику антитіла, як отриманого з по суті гомогенної популяції антитіл, і вона не повинна бути витлумачена як потребуюча одержання антитіла яким-небудь конкретним способом. Наприклад, моноклональні антитіла для застосування відповідно до даного винаходу можуть бути отримані методом гібридом, вперше описаним Kohler et al (1975) *Nature* 256:495, або можуть бути отримані методами рекомбінантної ДНК (див. US 4816567). Моноклональні антитіла також можуть бути виділені з фагових бібліотек антитіл із застосуванням методик, описаних в Clackson et al. (1991) *Nature*, 352:624-628; Marks et al. (1991) *J. Mol. Biol.*, 222:581-597, або із трансгенних мишей, що несуть повністю людську імуноглобулінову систему (Lonberg (2008) *Curr. Opinion* 20(4):450-459).

Моноклональні антитіла у даній заявці конкретно включають "химерні" антитіла, в яких частина важкого та/або легкого ланцюгів ідентична або гомологічна відповідним послідовностям в антитілах, що походять з конкретного виду або належать до конкретного класу або підкласу антитіл, тоді як інша частина ланцюга(ів) ідентична або гомологічна відповідним послідовностям в антитілах, що походять з іншого виду або належать до іншого класу або підкласу антитіл, а також фрагментам таких антитіл, за умови, що вони проявляють цільову біологічну активність (US 4816567; i Morrison et al (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855). Химерні антитіла включають "приматизовані" антитіла, що містять антигензв'язуючі послідовності варіабельного домену, що походять з примата, відмінного від людини (наприклад, мавпи Старого світу або людиноподібної мавпи), і послідовності константних областей людини.

У даній заявці "інтактне антитіло" являє собою антитіло, що містить домени VL і VH, а також константний домен легкого ланцюга (CL) і константні домени важкого ланцюга, CH1, CH2 і CH3. Константні домени можуть являти собою константні домени з нативною послідовністю (наприклад, константні домени людини з нативною послідовністю) або з варіантом їх амінокислотної послідовності. Інтактне антитіло може мати одну або більше "ефекторних функцій", які відносяться до тих видів біологічної активності, які пов'язані з областю Fc (областю Fc з нативною послідовністю або областю Fc з варіантом амінокислотної послідовності) антитіла. Приклади ефекторних функцій антитіла включають зв'язування C1q; комплементзалежну цитотоксичність; зв'язування з рецептором Fc; антитілозалежну клітинну цитотоксичність (ADCC); фагоцитоз; і придушення рецепторів клітинної поверхні, таких як B-клітинний рецептор і BCR.

Залежно від амінокислотної послідовності константного домена їх важких ланцюгів інтактні антитіла можна віднести до різних "класів". Існує п'ять основних класів інтактних антитіл: IgA, IgD, IgE, IgG і IgM, і деякі з них можуть бути далі розділені на "підкласи" (ізотипи), наприклад, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA і IgA2. Константні домени важкого ланцюга, які відповідають різним класам антитіл, називаються α , δ , ϵ , γ і μ , відповідно. Структури субодиниць та тривимірні конфігурації різних класів імуноглобулінів добре відомі.

Короткий опис креслень

Далі будуть обговорюватися варіанти реалізації й експерименти, що ілюструють принципи даного винаходу, з посиланням на прикладені креслення, на яких:

Фігура 1.

Послідовності.

Фігура 2.

Підшкірна модель Ramos-e222 – ксенотрансплантат у мишей.

Фігура 3.

Модель інюкації пухлинних клітин NALM-6 – ксенотрансплантат у мишей.

Фігура 4.

Концентрації загального антитіла й ADCx19 залежно від часу, представлені для пацієнта та дози (1 цикл).

Даний винахід включає комбінацію описаних випадків і переважних ознак, за винятком випадків, коли така комбінація явно неприпустима або явно виключена.

Заголовки розділів, що використовуються у даній заявці, призначені тільки для організаційних цілей та не повинні бути витлумачені як такі, що обмежують описаний предмет винаходу.

Випадки та варіанти реалізації даного винаходу будуть далі проілюстровані за допомогою прикладу з посиланням на прикладені креслення. Інші випадки та варіанти реалізації будуть зрозумілі для фахівців у даній області техніки. Всі документи, згадані в тексті, включені у дану заяву за допомогою посилання.

За всім текстом опису, включаючи формулу винаходу, яка слідує далі, якщо контекст не потребує іншого, слід розуміти, що слово "містять" та варіанти, такі як "містить" і "що містить" мають на увазі включення зазначеного цілого числа або етапу або групи цілих чисел або етапів, але не виключення будь-якого іншого цілого числа або етапу або групи цілих чисел або етапів.

Слід зазначити, що в описі та прикладеній формулі винаходу форми однини (відп. "а", "ан" і "the" у вихідному тексті англійською мовою) включають множину обумовлених об'єктів, якщо контекст явно не пропонує інше. Діапазони можуть бути виражені в даній заявці як від "приблизно" одного конкретного значення та/або до "приблизно" іншого конкретного значення. При вираженні такого діапазону інший варіант реалізації включає від одного конкретного значення та/або до іншого конкретного значення. Аналогічним чином, якщо значення виражені у вигляді апроксимацій із застосуванням попереднього "приблизно", слід розуміти, що конкретне значення утворює інший варіант реалізації.

ДЕЯКІ ВАРІАНТИ РЕАЛІЗАЦІЇ

Лімфома

Згідно з даним винаходом запропонований спосіб лікування проліферативного захворювання в суб'єкта, причому зазначений спосіб включає введення суб'єкту CD19-ADC, при цьому зазначений CD19-ADC вводять суб'єкту в схемах зі зменшенням дози та/або зі збільшенням тривалості дозування.

У деяких випадках схема дозування включає дозування приблизно 120 мкг/кг кожні 3 тижні протягом 2 циклів, а потім продовження лікування третім і наступними циклами при зменшеній дозі приблизно 60 мкг/кг кожні 6 тижнів, починаючи через 6 тижнів після введення 2 циклу. Переважно тільки суб'єкти, які досягли щонайменше SD після другого циклу, будуть продовжувати лікування зі зменшеною дозою та збільшеною тривалістю циклу.

У деяких випадках схема дозування включає дозування приблизно 150 мкг/кг кожні 3 тижні протягом 2 циклів, а потім продовження лікування третім і наступними циклами при зменшеній дозі приблизно 60 мкг/кг кожні 6 тижнів, починаючи через 6 тижнів після введення 2 циклу. Переважно тільки суб'єкти, які досягли щонайменше SD після другого циклу, будуть продовжувати лікування зі зменшеною дозою та збільшеною тривалістю циклу.

У деяких переважних випадках схема дозування включає дозування від приблизно 140 до 160 мкг/кг кожні 3 тижні протягом 2 циклів, а потім продовження лікування третім і наступними циклами при зменшеній дозі від приблизно 70 до 80 мкг/кг кожні 3 тижні, починаючи через 3 тижні після введення 2 циклу. Переважно тільки суб'єкти, які досягли щонайменше SD після другого циклу, будуть продовжувати лікування зі зменшеною дозою.

У деяких особливо переважних випадках схема дозування включає дозування приблизно 150 мкг/кг кожні 3 тижні протягом 2 циклів, а потім продовження лікування третім і наступними циклами при зменшеній дозі приблизно 75 мкг/кг кожні 3 тижні, починаючи через 3 тижні після введення 2 циклу. Переважно тільки суб'єкти, які досягли щонайменше SD після другого циклу, будуть продовжувати лікування зі зменшеною дозою.

У деяких випадках схема дозування включає дозування приблизно 200 мкг/кг кожні 6 тижнів протягом 2 циклів, а потім продовження лікування третім і наступними циклами при зменшеній дозі приблизно 60 мкг/кг кожні 6 тижнів, починаючи через 6 тижнів після введення 2 циклу. Переважно тільки суб'єкти, які досягли щонайменше SD після другого циклу, будуть продовжувати лікування зі зменшеною дозою.

У деяких випадках схема дозування включає дозування приблизно 200 мкг/кг кожні 6 тижнів протягом 1 циклу, а потім продовження лікування другим і наступними циклами при зменшеній дозі приблизно 60 мкг/кг кожні 6 тижнів, починаючи через 6 тижнів після введення 1 циклу. Переважно тільки суб'єкти, які досягли щонайменше SD після першого циклу, будуть продовжувати лікування зі зменшеною дозою.

У деяких випадках схема дозування включає дозування приблизно 45 мкг/кг кожні 3 тижні до 4 циклів лікування, а потім продовження лікування кожні 3 тижні при зменшеній дозі приблизно 30 мкг/кг або приблизно 20 мкг/кг (наприклад, від 20 до 30 мкг/кг). У деяких випадках початкову дозу 45 мкг/кг вводять тільки в 1 циклі лікування перед зменшенням дози. У деяких випадках початкову дозу 45 мкг/кг вводять тільки протягом 2 циклів лікування перед зменшенням дози. У деяких випадках початкову дозу 45 мкг/кг вводять тільки протягом 3 циклів лікування перед зменшенням дози. У деяких випадках початкову дозу 45 мкг/кг вводять протягом 4 циклів лікування перед зменшенням дози.

Переважно CD19-ADC вводять у вигляді однократної дози в 1 день кожного циклу, якщо не зазначено інше.

Переважно CD19-ADC являє собою ADCx19, описаний у даній заявці.

Переважно проліферативне захворювання являє собою неходжкінську лімфому, що походить з В-клітинної лінії (В-НХЛ), таку як дифузійна великоклітинна В-клітинна лімфома (DLBCL), фолікулярна лімфома (FL), лімфома з клітин мантийної зони (MCL), хронічна лімфоцитарна лімфома (ХЛЛ), мікроглобулінемія Вальденстрема, лімфома Беркитта та В-клітинна лімфома з клітин крайової зони (MZBL). Захворювання може бути рецидивуючим або рефрактерним.

Переважно суб'єкт являє собою людину.

Переважно CD19-ADC вводять в комбінації з дексаметазоном, як описано у даній заявці.

Комбінація з ібрутинібом

Згідно з варіантами реалізації, в яких CD19-ADC вводять в комбінації з ібрутинібом, CD19-ADC переважно вводять у схемі дозування, що складається з двох рівних циклів лікування Q3W.

Переважно початкова доза CD19-ADC становить приблизно 60 мкг/кг, приблизно 90 мкг/кг, приблизно 120 мкг/кг або приблизно 150 мкг/кг.

Ібрутиніб переважно вводять одночасно з CD19-ADC у схемі QD. Доза ібрутинібу переважно становить приблизно 560 мг/добу.

Переважне введення ібрутинібу триває після завершення лікування CD19-ADC.

У тих випадках, коли суб'єкт досягає CR після первинного лікування комбінацією CD19-ADC й ібрутинібу, переважно суб'єкту не вводять додатковий CD19-ADC.

У тих випадках, коли суб'єкт досягає SD або PR після первинного лікування комбінацією CD19-ADC й ібрутинібу, переважне введення ібрутинібу триває після завершення лікування CD19-ADC. Якщо суб'єкт не досяг CR протягом 3 місяців після завершення первинного лікування CD19-ADC, переважно суб'єкту вводять додатковий CD19-ADC.

Переважно додатковий CD19-ADC вводять у схемі дозування, що складається з двох рівних циклів лікування Q3W, в комбінації з ібрутинібом, як описано вище.

Комбінація з дурвалумабом

Згідно з варіантами реалізації, в яких CD19-ADC вводять в комбінації з дурвалумабом, CD19-ADC переважно вводять у схемі дозування, що складається з двох рівних циклів лікування Q3W.

Переважно початкова доза CD19-ADC становить приблизно 90 мкг/кг, приблизно 120 мкг/кг або приблизно 150 мкг/кг.

Дурвалумаб переважно вводять одночасно з CD19-ADC у схемі Q3W. Доза дурвалумабу переважно становить приблизно 1500 мг.

При одночасному введенні в схемі Q3W переважно CD19-ADC вводять в 1 день циклу Q3W, а дурвалумаб вводять на 8 день циклу Q3W.

Переважне введення дурвалумабу триває після завершення лікування CD19-ADC. При введенні після завершення лікування CD19-ADC дурвалумаб переважно вводять у схемі дозування Q4W. Доза дурвалумабу, що вводиться, переважно становить приблизно 1500 мг.

У тих випадках, коли суб'єкт досягає CR після первинного лікування комбінацією CD19-ADC і дурвалумабу, переважно суб'єкту не вводять додатковий CD19-ADC.

У тих випадках, коли суб'єкт досягає SD або PR після первинного лікування комбінацією CD19-ADC і дурвалумабу, переважне введення дурвалумабу триває після завершення лікування CD19-ADC. Якщо суб'єкт не досяг CR протягом 3 місяців після завершення первісного лікування CD19-ADC, переважно суб'єкту вводять додатковий CD19-ADC.

Переважно додатковий CD19-ADC вводять у схемі дозування, що складається з двох рівних циклів лікування Q3W, в комбінації з дурвалумабом, як описано вище.

Комбінація з ритуксимабом

Згідно з деякими варіантами реалізації даного винаходу, в яких CD19-ADC вводять в комбінації з ритуксимабом, CD19-ADC вводять у схемі дозування, що включає дозування від приблизно 140 до 160 мкг/кг кожні 3 тижні протягом 2 циклів, а потім продовження лікування третім і наступними циклами при зменшеній дозі від приблизно 70 до 80 мкг/кг кожні 3 тижні, починаючи через 3 тижні після введення 2 циклу.

Згідно з деякими переважними варіантам реалізації даного винаходу, в яких CD19-ADC вводять в комбінації з ритуксимабом, CD19-ADC переважно вводять у схемі дозування, що включає дозування приблизно 150 мкг/кг кожні 3 тижні протягом 2 циклів, а потім продовження лікування третім і наступними циклами при зменшеній дозі приблизно 75 мкг/кг кожні 3 тижні, починаючи через 3 тижні після введення 2 циклу.

Ритуксимаб переважно вводять одночасно з CD19-ADC у схемі Q3W; наприклад, обидва в 1 день кожного циклу лікування. Згідно з деякими варіантами реалізації даного винаходу доза ритуксимабу становить від приблизно 325 до 425 мг/м². Доза ритуксимабу переважно становить приблизно 375 мг/м².

Комбінація з цитарабіном

Згідно з деякими варіантами реалізації даного винаходу, в яких CD19-ADC вводять в комбінації з цитарабіном, CD19-ADC вводять у схемі дозування, що включає дозування від приблизно 140 до 160 мкг/кг кожні 3 тижні протягом 2 циклів, а потім продовження лікування третім і наступними циклами при зменшеній дозі від приблизно 70 до 80 мкг/кг кожні 3 тижні, починаючи через 3 тижні після введення 2 циклу.

Згідно з деякими переважними варіантами реалізації даного винаходу, в яких CD19-ADC вводять в комбінації з цитарабіном, CD19-ADC переважно вводять у схемі дозування, що включає дозування приблизно 150 мкг/кг кожні 3 тижні протягом 2 циклів, а потім продовження лікування третім і наступними циклами при зменшеній дозі приблизно 75 мкг/кг кожні 3 тижні, починаючи через 3 тижні після введення 2 циклу.

Переважно CD19-ADC вводять в 2 день кожного циклу лікування Q3W.

Цитарабін переважно вводять одночасно з CD19-ADC у схемі Q3W. Переважно цитарабін вводять у вигляді 5 рівних часткових доз, розподілених за однією частковою дозою на день, з 1 по 5 день кожного циклу. Рівень часткової дози може становити приблизно 100 мг/м², приблизно 200 мг/м², приблизно 300 мг/м² або приблизно 400 мг/м² на часткову дозу.

5 Комбінація з цитарабіном і ритуксимабом

Згідно з деякими варіантами реалізації даного винаходу, в яких CD19-ADC вводять в комбінації з цитарабіном і ритуксимабом, CD19-ADC вводять у схемі дозування, що включає дозування від приблизно 140 до 160 мкг/кг кожні 3 тижні протягом 2 циклів, а потім продовження лікування третім і наступними циклами при зменшеній дозі від приблизно 70 до 80 мкг/кг кожні 3 тижні, починаючи через 3 тижні після введення 2 циклу.

Згідно з деякими переважними варіантами реалізації даного винаходу, в яких CD19-ADC вводять в комбінації з цитарабіном і ритуксимабом, CD19-ADC переважно вводять у схемі дозування, що включає дозування приблизно 150 мкг/кг кожні 3 тижні протягом 2 циклів, а потім продовження лікування третім і наступними циклами при зменшеній дозі приблизно 75 мкг/кг кожні 3 тижні, починаючи через 3 тижні після введення 2 циклу.

Переважно CD19-ADC вводять в 2 день кожного циклу лікування Q3W.

Ритуксимаб переважно вводять одночасно з CD19-ADC у схемі Q3W. Згідно з деякими варіантами реалізації даного винаходу доза ритуксимабу становить від приблизно 325 до 425 мг/м². Доза ритуксимабу переважно становить приблизно 375 мг/м².

20 Переважно ритуксимаб вводять в 1 день кожного циклу лікування Q3W.

Цитарабін переважно вводять одночасно з CD19-ADC у схемі Q3W. Переважно цитарабін вводять у вигляді 5 рівних часткових доз, розподілених за однією частковою дозою на день, з 1 по 5 день кожного циклу. Рівень часткової дози може становити приблизно 100 мг/м², приблизно 200 мг/м², приблизно 300 мг/м² або приблизно 400 мг/м² на часткову дозу.

25 Лейкоз

Конкретно передбачені схеми фракціонованого дозування, в яких часткову дозу вводять суб'єкту один раз на тиждень. Наприклад, в 1, 8 і 15 дні 21-денного (3-тижневого) циклу лікування.

Переважно кожна часткова доза має однаковий розмір, тобто кожна часткова доза доставляє суб'єкту однакову кількість CD19-ADC.

30 Переважно кожна часткова доза становить від 40 до 60 мкг/кг, наприклад, від 45 до 55 мкг/кг. В особливо переважних випадках кожна часткова доза становить 50 мкг/кг.

Переважно CD19-ADC являє собою ADCx19, описаний у даній заявці.

Переважно суб'єкт являє собою людину.

35 Переважно проліферативне захворювання являє собою лейкоз, такий як лейкоз ворсистих клітин (HCL), варіант лейкозу ворсистих клітин (HCL-v) і гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ), такий як позитивний за філадельфійською хромосомою ГЛЛ (Ph⁺ ГЛЛ) або негативний за філадельфійською хромосомою ГЛЛ (Ph⁻ ГЛЛ). Захворювання може бути рецидивуючим або рефрактерним.

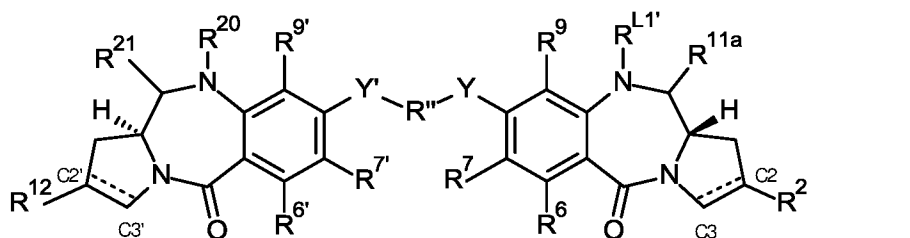
40 Застосування цього типу схеми фракціонованого дозування для лікування різних видів гематологічного раку, такого як ГЛЛ, являє собою варіанти реалізації, що представляють особливий інтерес. Переважно ГЛЛ являє собою CD19⁺ і може відноситися до рецидивуючого або рефрактерного типам.

Переважно CD19-ADC вводять у комбінації з дексаметазоном, як описано у даній заявці.

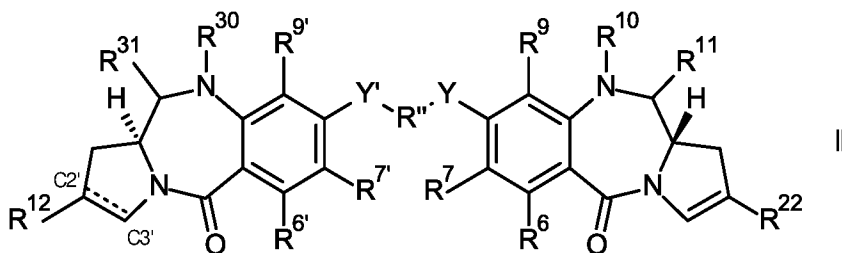
45 ВИКЛАДЕННЯ СУТНОСТІ ВИНАХОДУ

Лімфома

1. Спосіб лікування проліферативного захворювання в суб'єкта, причому зазначений спосіб включає введення суб'єкту CD19-ADC, при цьому зазначений CD19-ADC містить кон'югат формули L-(DL)_p, де DL являє собою формулу I або II:



50

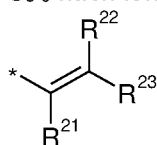


в яких:

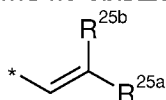
L являє собою антитіло (Ab), яке являє собою антитіло, яке зв'язується з CD19;

якщо між C2' і C3' є присутнім подвійний зв'язок, R¹² вибраний з групи, що складається з:

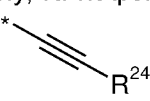
- 5 (ia) C₅₋₁₀ арильної групи, необов'язково заміщеної одним або більше замісниками, вибраними з групи, що включає: галоген, нітро, ціано, простий ефір, карбокси, складний ефір, C₁₋₇ алкіл, C₃₋₇ гетероцикліл і біс-оксі-C₁₋₃ алкілен;
- (ib) C₁₋₅ насиченого аліфатичного алкілу;
- (ic) C₃₋₆ насиченого циклоалкілу;



- 10 (id) , де кожний з R²¹, R²² і R²³ незалежно вибраний з H, C₁₋₃ насиченого алкілу, C₂₋₃ алкенілу, C₂₋₃ алкінілу та циклопропілу, при цьому загальне число атомів вуглецю в групі R¹² становить не більше 5;

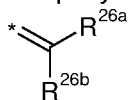


- 15 (ie) , де один із R^{25a} і R^{25b} являє собою H, а інший вибраний з: феноїлу, причому зазначений феноїл необов'язково заміщений групою, вибраною з галогену, метилу, метокси, піридилу; та тіофенілу; і



- (if) , де R²⁴ вибраний з: H; C₁₋₃ насиченого алкілу; C₂₋₃ алкенілу; C₂₋₃ алкінілу; циклопропілу; феноїлу, причому зазначений феноїл необов'язково заміщений групою, вибраною з галогену, метилу, метокси, піридилу; та тіофенілу;

якщо між C2' і C3' є присутнім одинарний зв'язок,



- 20 R¹² являє собою , де R^{26a} і R^{26b} незалежно вибрані з H, F, C₁₋₄ насиченого алкілу, C₂₋₃ алкенілу, причому алкільні й алкенільні групи необов'язково заміщені групою, вибраною з C₁₋₄ алкіламідо й C₁₋₄ алкілового складного ефіру; або, якщо один із R^{26a} і R^{26b} являє собою H, інший вибраний з нітрилу й C₁₋₄ алкілового складного ефіру;

R⁶ і R⁹ незалежно вибрані з H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NRR', нітро, Me₃Sn і галогену;

- 25 де R і R' незалежно вибрані з необов'язково заміщених C₁₋₁₂ алкільних, C₃₋₂₀ гетероциклільних й C₅₋₂₀ арильних груп;

R⁷ вибраний з H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NHRR', нітро, Me₃Sn і галогену;

R'' являє собою C₃₋₁₂ алкіленову групу, ланцюг якої може перериватися одним або більше гетероатомами, наприклад, O, S, NR^{N2} (де R^{N2} являє собою H або C₁₋₄ алкіл), і/або ароматичними кільцями, наприклад, бензолом або піридином;

- 30 Y і Y' вибрані з O, S або NH;

R^{6'}, R^{7'}, R^{9'} вибрані з тих самих груп, як і R⁶, R⁷ і R⁹, відповідно;

[Формула I]

R^{L1'} являє собою лінкер для з'єднання з антитілом (Ab);

- 35 R^{11a} вибраний з OH, ORA, де RA являє собою C₁₋₄ алкіл, і SO₂M, де z являє собою 2 або 3, а

M являє собою одновалентний фармацевтично прийнятний катіон;

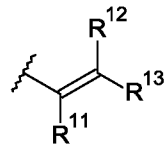
R²⁰ і R²¹ або разом утворюють подвійний зв'язок між атомами азоту та вуглецю, з якими вони зв'язані, або

R²⁰ вибраний з H і RC, де RC являє собою кепуючу групу;

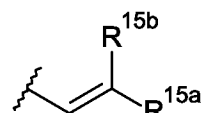
- 40 R²¹ вибраний з OH, ORA і SO₂M;

якщо між C2 і C3 є присутнім подвійний зв'язок, R² вибраний з групи, що складається з:
 (ia) C₅₋₁₀ арильної групи, необов'язково заміщеної одним або більше замісниками, вибраними з групи, що включає: галоген, нітро, ціано, простий ефір, карбокси, складний ефір, C₁₋₇ алкіл, C₃₋₇ гетероциклілі і біс-оксі-C₁₋₃ алкілен;

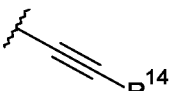
- 5 (ib) C₁₋₅ насиченого аліфатичного алкілу;
 (ic) C₃₋₆ насиченого циклоалкілу;



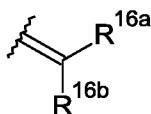
(id) , де кожний з R¹¹, R¹² і R¹³ незалежно вибраний з H, C₁₋₃ насиченого алкілу, C₂₋₃ алкенілу, C₂₋₃ алкінілу та циклопропілу, при цьому загальне число атомів вуглецю в групі R² становить не більше 5;



- 10 (ie) , де один із R^{15a} і R^{15b} являє собою H, а інший вибраний з: фенілу, причому зазначений феніл необов'язково заміщений групою, вибраною з галогену, метилу, метокси, піридилу; та тіофенілу; і

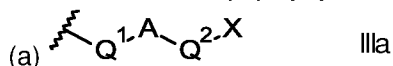


- (if) , де R¹⁴ вибраний з: H; C₁₋₃ насиченого алкілу; C₂₋₃ алкенілу; C₂₋₃ алкінілу; циклопропілу; фенілу, причому зазначений феніл необов'язково заміщений групою, вибраною з галогену, метилу, метокси, піридилу; та тіофенілу;
 15 якщо між C2 і C3 є присутнім одинарний зв'язок,



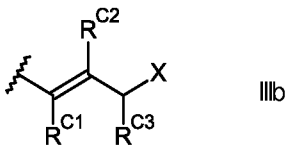
- R² являє собою , де R^{16a} і R^{16b} незалежно вибрані з H, F, C₁₋₄ насиченого алкілу, C₂₋₃ алкенілу, причому алкільні й алкенільні групи необов'язково заміщені групою, вибраною з C₁₋₄ алкіламідів і C₁₋₄ алкілового складного ефіру; або, якщо один із R^{16a} і R^{16b} являє собою H, інший вибраний з нітрилу й C₁₋₄ алкілового складного ефіру;
 20 [Формула II]

R²² являє собою формулу IIIa, формулу IIIb або формулу IIIc:

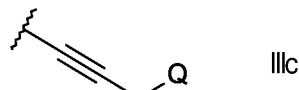


в якій A являє собою C₅₋₇ арильну групу, і або

- 25 (i) Q¹ являє собою одинарний зв'язок, а Q² вибраний з одинарного зв'язку та -Z-(CH₂)_n-, де Z вибраний з одинарного зв'язку, O, S і NH, а n становить від 1 до 3; або
 (ii) Q¹ являє собою -CH=CH-, а Q² являє собою одинарний зв'язок;

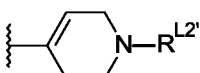
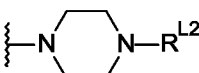


- (b) в якій;
 30 R^{C1}, R^{C2} і R^{C3} незалежно вибрані з H і незаміщеного C₁₋₂ алкілу;



- (c) в якій Q вибраний з O-R^{L2'}, S-R^{L2'} і NR^N-R^{L2'}, і R^N вибраний з H, метилу й етилу

X вибраний з групи, що включає: $O-R^{L2'}$, $S-R^{L2'}$, $CO_2-R^{L2'}$, $CO-R^{L2'}$, $NH-C(=O)-R^{L2'}$, $NHNH-R^{L2'}$,

$CONHNH-R^{L2'}$, , , $NR^N R^{L2'}$, при цьому R^N вибраний з групи, що включає H і C_{1-4} алкіл;

$R^{L2'}$ являє собою лінкер для з'єднання з антитілом (Ab);

5 R^{10} і R^{11} або разом утворюють подвійний зв'язок між атомами азоту та вуглецю, з якими вони зв'язані, або

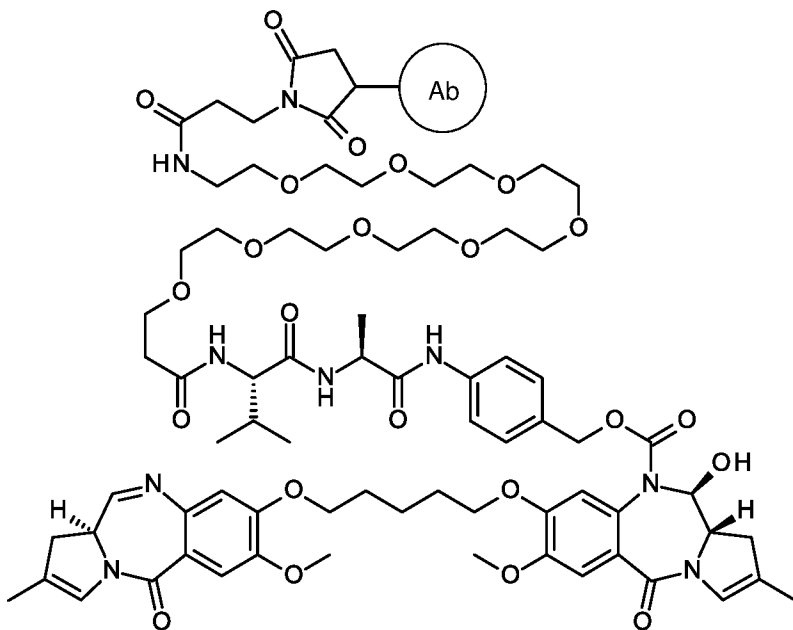
R^{10} являє собою H, а R^{11} вибраний з OH, ORA і SOzM;

R^{30} і R^{31} або разом утворюють подвійний зв'язок між атомами азоту та вуглецю, з якими вони зв'язані, або

10 R^{30} являє собою H, а R^{31} вибраний з OH, OR^A і SOzM.

2. Спосіб за п. 1, у якому зазначений CD19-ADC вводять суб'єкту в схемі зі зменшенням дози та/або зі збільшенням тривалості дозування.

3. Спосіб за будь-яким із пп. 1 або 2, у якому зазначений CD19-ADC має хімічну структуру:



15 де Ab являє собою антитіло до CD19, а DAR становить від 1 до 8.

4. Спосіб за будь-яким із пп. 1-3, у якому Ab містить домен VH, що має послідовність SEQ ID NO. 2, і домен VL, що має послідовність SEQ ID NO. 8.

5. Спосіб за будь-яким із пп. 1-4, у якому Ab містить важкий ланцюг, що має послідовність SEQ ID NO. 13, і легкий ланцюг, що має послідовність SEQ ID NO. 14.

20 6. Спосіб за будь-яким із пп. 1-5, у якому зазначений CD19-ADC являє собою ADCx19.

7. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначену початкову дозу CD19-ADC зменшують не більше двох разів протягом зазначеної схеми дозування.

8. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначену початкову дозу CD19-ADC зменшують не більше одного разу протягом зазначеної схеми дозування.

25 9. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначену дозу зменшують після першого циклу лікування.

10. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначену дозу зменшують після другого циклу лікування.

11. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначену дозу зменшують після третього циклу лікування.

30 12. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначену дозу зменшують після четвертого циклу лікування.

13. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначену дозу зменшують тільки у тому випадку, якщо суб'єкт досяг щонайменше стабільного захворювання [SD] наприкінці попереднього циклу лікування.

35 14. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначена початкова доза становить від 40 до 50 мкг/кг, наприклад, приблизно 45 мкг/кг.

15. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначена початкова доза становить щонайменше 60 мкг/кг.
16. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначена початкова доза становить приблизно 60 мкг/кг.
- 5 17. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначена початкова доза становить щонайменше 90 мкг/кг.
18. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначена початкова доза становить приблизно 90 мкг/кг.
- 10 19. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначена початкова доза становить щонайменше 120 мкг/кг.
20. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначена початкова доза становить приблизно 120 мкг/кг.
21. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначена початкова доза становить щонайменше 150 мкг/кг.
- 15 22. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначена початкова доза становить від приблизно 140 до 160 мкг/кг, наприклад, 150 мкг/кг.
23. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначена початкова доза становить щонайменше 200 мкг/кг.
24. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначена початкова доза становить 20 приблизно 200 мкг/кг.
25. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначена зменшена доза становить приблизно 50 % від зазначеної початкової дози.
26. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначена зменшена доза становить приблизно 60 мкг/кг.
- 25 27. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначена зменшена доза становить від приблизно 70 до 80 мкг/кг, при цьому необов'язково зазначена зменшена доза становить 75 мкг/кг.
28. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначена зменшена доза становить від 15 до 35 мкг/кг, наприклад, приблизно 20 мкг/кг або приблизно 30 мкг/кг.
- 30 29. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому кожний цикл лікування має однакову тривалість.
30. Спосіб за п. 29, у якому кожний цикл лікування становить 3 тижні.
31. Спосіб за п. 29, у якому кожний цикл лікування становить 6 тижнів.
32. Спосіб за п. 31, у якому приблизно 200 мкг/кг CD19-ADC вводять протягом двох 6-тижневих циклів лікування,
- 35 а потім 60 мкг/кг у наступних 6-тижневих циклах, починаючи через 6 тижнів після введення 2 циклу.
33. Спосіб за п. 31, у якому приблизно 200 мкг/кг CD19-ADC вводять протягом одного 6-тижневого циклу лікування,
- 40 а потім 60 мкг/кг у наступних 6-тижневих циклах, починаючи через 6 тижнів після введення 1 циклу.
34. Спосіб за п. 30, у якому від приблизно 140 до 160 мкг/кг CD19-ADC вводять протягом двох 3-тижневих циклів лікування,
- 45 а потім від 70 до 80 мкг/кг у наступних 3-тижневих циклах, починаючи через 3 тижні після введення 2 циклу;
- при цьому необов'язково приблизно 150 мкг/кг CD19-ADC вводять протягом двох 3-тижневих циклів лікування,
- а потім 75 мкг/кг у наступних 3-тижневих циклах, починаючи через 3 тижні після введення 2 циклу.
- 50 35. Спосіб за будь-яким із пп. 1-27, у якому зазначену тривалість циклу лікування збільшують не більше двох разів протягом зазначеної схеми дозування.
36. Спосіб за будь-яким із пп. 1-27 або 31, у якому зазначену тривалість циклу лікування збільшують не більше одного разу протягом зазначеної схеми дозування.
37. Спосіб за будь-яким із пп. 1-27 або 35-36, у якому зазначену тривалість циклу лікування збільшують після першого циклу лікування.
- 55 38. Спосіб за будь-яким із пп. 1-27 або 35-37, у якому зазначену тривалість циклу лікування збільшують після другого циклу лікування.
39. Спосіб за будь-яким із пп. 1-27 або 35-38, у якому зазначену тривалість циклу збільшують, тільки якщо суб'єкт досяг щонайменше стабільного захворювання [SD] наприкінці попереднього циклу лікування.
- 60

40. Спосіб за будь-яким із пп. 1-27 або 35-39, у якому "1 день" першого циклу лікування збільшеної тривалості відстрочений так, що час, що пройшов між "1 днем" останнього більше короткого циклу лікування та "1 днем" зазначеного першого циклу лікування збільшеної тривалості рівний за тривалістю зазначеному збільшеному циклу лікування.

5 41. Спосіб за будь-яким із пп. 1-27 або 35-40, у якому зазначена початкова тривалість становить 3 тижні.

42. Спосіб за будь-яким із пп. 1-27 або 35-41, у якому зазначена збільшена тривалість становить 6 тижнів.

10 43. Спосіб за п. 42, у якому приблизно 150 мкг/кг CD19-ADC вводять протягом двох 3-тижневих циклів лікування,
а потім 60 мкг/кг у наступних 6-тижневих циклах, починаючи через 6 тижнів після введення 2 циклу.

44. Спосіб за п. 42, у якому приблизно 120 мкг/кг CD19-ADC вводять протягом двох 3-тижневих циклів лікування,

15 а потім 60 мкг/кг у наступних 6-тижневих циклах, починаючи через 6 тижнів після введення 2 циклу.

45. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначений CD19-ADC вводять у вигляді однократної дози.

20 46. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначену дозу CD19-ADC вводять в 1 день циклу лікування.

47. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначене проліферативне захворювання характеризується присутністю новоутворення, що містить CD19+ve клітини.

25 48. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначене проліферативне захворювання діагностовано в зазначеного суб'єкта до початку лікування зазначеним CD19-ADC.

49. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначене захворювання являє собою неходжкінську лімфому, що походить з В-клітинної лінії (В-НХЛ).

50. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначений спосіб включає етап відбору суб'єкта для лікування на підставі експресії CD19.

30 51. Спосіб за п. 50, у якому суб'єкта відбирають, якщо щонайменше 5 % клітин новоутворення експресують CD19.

52. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначене проліферативне захворювання являє собою неходжкінську лімфому, включаючи дифузійну великоклітинну В-клітинну лімфому (DLBCL), фолікулярну лімфому (FL), лімфому з клітин мантийної зони (MCL), хронічну лімфоцитарну лімфому (ХЛЛ), мікроглобулінемію Вальденстрема, лімфому Беркитта та В-клітинну лімфому з клітин крайової зони (MZBL), та лейкози, такі як лейкоз ворсистих клітин (HCL), варіант лейкозу ворсистих клітин (HCL-v) і гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ), такий як позитивний за філадельфійською хромосомою ГЛЛ (Ph+ ГЛЛ) або негативний за філадельфійською хромосомою ГЛЛ (Ph- ГЛЛ).

40 53. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначене проліферативне захворювання являє собою неходжкінську лімфому, що походить з В-клітинної лінії (В-НХЛ).

54. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначене проліферативне захворювання є резистентним, рецидивуючим або рефрактерним.

45 55. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначений суб'єкт являє собою людину.

56. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначений CD19-ADC вводять внутрішньовенно.

57. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який також включає введення хіміотерапевтичного агента в комбінації із зазначеним CD19-ADC.

50 58. Спосіб за п. 57, у якому зазначений хіміотерапевтичний агент являє собою інгібітор контрольної точки.

59. Спосіб за п. 57, у якому зазначений хіміотерапевтичний агент являє собою ібрутиніб.

60. Спосіб за п. 59, у якому ібрутиніб вводять одночасно із зазначеним CD19-ADC.

55 61. Спосіб за будь-яким із пп. 59 або 60, у якому ібрутиніб вводять у схемі дозування з дозуванням один раз на добу (QD).

62. Спосіб за будь-яким із пп. 59-61, у якому зазначена доза ібрутинібу, що вводиться, становить 560 мг/добу, 420 мг/добу або 280 мг/добу.

63. Спосіб за будь-яким із пп. 59-61, у якому зазначена доза ібрутинібу, що вводиться, становить 560 мг/добу.

64. Спосіб за будь-яким із пп. 59-63, у якому зазначений CD19-ADC вводять зазначеному суб'єкту протягом двох циклів один раз кожні 3 тижні (Q3W).

65. Спосіб за п. 64, у якому зазначена доза CD19-ADC, що вводиться в кожному з двох 3-тижневих циклів лікування, є однаковою.

5 66. Спосіб за будь-яким із пп. 59-65, у якому зазначена доза CD19-ADC становить приблизно 60 мкг/кг, приблизно 90 мкг/кг, приблизно 120 мкг/кг, від приблизно 140 до 160 мкг/кг або приблизно 150 мкг/кг.

67. Спосіб за будь-яким із пп. 59-66, у якому введення ібрутинібу триває після завершення лікування CD19-ADC.

10 68. Спосіб за будь-яким із пп. 64-67, у якому зазначений CD19-ADC вводять суб'єкту протягом двох додаткових 3-тижневих циклів лікування.

69. Спосіб за п. 68, у якому зазначені два додаткові цикли лікування CD19-ADC вводять, якщо суб'єкт не досяг CR протягом 3 місяців після завершення двох первинних 3-тижневих циклів лікування.

15 70. Спосіб за будь-яким із пп. 59-69, у якому зазначений суб'єкт має або має підозру на, або було виявлено, що він підданий ризику розвитку, або в нього діагностована неходжкінська лімфома, така як дифузійна великоклітинна В-клітинна лімфома (DLBCL) або лімфома з клітин мантийної зони (MCL).

71. Спосіб за п. 57, у якому зазначений хіміотерапевтичний агент являє собою дурвалумаб.

20 72. Спосіб за п. 71, у якому дурвалумаб вводять одночасно із зазначеним CD19-ADC.

73. Спосіб за будь-яким із пп. 71 або 72, у якому дурвалумаб вводять у схемі дозування Q3W.

74. Спосіб за будь-яким із пп. 71-73, у якому зазначена доза дурвалумабу становить 1500 мг.

25 75. Спосіб за будь-яким із пп. 71-74, у якому зазначений CD19-ADC вводять суб'єкту протягом двох 3-тижневих циклів лікування.

76. Спосіб за п. 75, у якому зазначена доза CD19-ADC, що вводиться в кожному з двох 3-тижневих циклів лікування, є однаковою.

30 77. Спосіб за будь-яким із пп. 71-76, у якому зазначена доза CD19-ADC становить приблизно 90 мкг/кг, приблизно 120 мкг/кг, від приблизно 140 до 160 мкг/кг або приблизно 150 мкг/кг.

78. Спосіб за будь-яким із пп. 71-77, у якому зазначене введення дурвалумабу триває після завершення лікування CD19-ADC.

35 79. Спосіб за п. 78, у якому після завершення лікування CD19-ADC дурвалумаб вводять у схемі дозування один раз кожні 4 тижні (Q4W).

80. Спосіб за будь-яким із пп. 75-79, у якому зазначений CD19-ADC вводять суб'єкту протягом двох додаткових 3-тижневих циклів лікування.

40 81. Спосіб за п. 80, у якому зазначені два додаткові цикли лікування CD19-ADC вводять, якщо суб'єкт не досяг CR протягом 3 місяців після завершення двох первинних 3-тижневих циклів лікування.

82. Спосіб за будь-яким із пп. 59-69, у якому зазначений суб'єкт має або має підозру на, або було виявлено, що він підданий ризику розвитку, або в нього діагностована неходжкінська лімфома, така як дифузійна великоклітинна В-клітинна лімфома (DLBCL), фолікулярна лімфома (FL) або лімфома з клітин мантийної зони (MCL).

45 83. Спосіб за п. 57, у якому зазначений хіміотерапевтичний агент являє собою ритуксимаб.

84. Спосіб за п. 83, у якому ритуксимаб вводять одночасно із зазначеним CD19-ADC.

85. Спосіб за будь-яким із пп. 83 або 84, у якому ритуксимаб вводять у схемі дозування Q3W.

50 86. Спосіб за будь-яким із пп. 83-85, у якому зазначена доза ритуксимабу, що вводиться, становить від 325 до 425 мг/м²;

при цьому необов'язково зазначена доза ритуксимабу, що вводиться, становить 375 мг/м².

87. Спосіб за будь-яким із пп. 83-86, у якому зазначена доза CD19-ADC становить приблизно 90 мкг/кг, приблизно 120 мкг/кг, від приблизно 140 до 160 мкг/кг або приблизно 150 мкг/кг.

55 88. Спосіб за будь-яким із пп. 83-87, у якому зазначений суб'єкт має або має підозру на, або було виявлено, що він підданий ризику розвитку, або в нього діагностована неходжкінська лімфома, така як дифузійна великоклітинна В-клітинна лімфома (DLBCL).

89. Спосіб за п. 57, у якому зазначений хіміотерапевтичний агент являє собою цитарабін.

90. Спосіб за п. 89, у якому цитарабін вводять одночасно із зазначеним CD19-ADC.

91. Спосіб за будь-яким із пп. 89 або 90, у якому зазначений CD19-ADC вводять в 2 день кожного циклу лікування Q3W.

92. Спосіб за будь-яким із пп. 89-91, у якому цитарабін вводять у схемі дозування Q3W.

93. Спосіб за п. 92, у якому цитарабін вводять у вигляді 5 часткових доз, розподілених за однією частковою дозою на день, з 1 по 5 день кожного циклу.

94. Спосіб за п. 93, у якому кожна часткова доза цитарабіну становить 100 мг/м², 200 мг/м², 300 мг/м² або 400 мг/м².

95. Спосіб за будь-яким із пп. 89-94, у якому зазначений суб'єкт має або має підозру на, або було виявлено, що він підданий ризику розвитку, або в нього діагностована неходжкінська лімфома, така як дифузійна великоклітинна В-клітинна лімфома (DLBCL).

96. Спосіб за будь-яким із пп. 89-95, у якому цитарабін вводять в додатковій комбінації з ритуксимабом за будь-яким із пп. 84-88.

97. Спосіб за п. 57 або п. 58, у якому зазначений хіміотерапевтичний агент вводять зазначеному суб'єкту до, одночасно або після зазначеного CD19-ADC.

98. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначений CD19-ADC вводять в комбінації зі стероїдом.

99. Спосіб за п. 98, у якому першу дозу стероїду вводять у той самий день, що і зазначений ADC.

100. Спосіб за п. 99, у якому першу дозу стероїду вводять щонайменше за 2 години до зазначеного ADC.

101. Спосіб за будь-яким із пп. 98 або 99, у якому другу дозу стероїду вводять наступного дня після зазначеного ADC.

102. Спосіб за п. 98, у якому першу дозу стероїду вводять за день до зазначеного ADC.

103. Спосіб за п. 102, у якому другу дозу стероїду вводять у той самий день, що і зазначений ADC.

104. Спосіб за п. 103, у якому другу дозу стероїду вводять щонайменше за 2 години до зазначеного ADC.

105. Спосіб за будь-яким із пп. 103 або 104, у якому третю дозу стероїду вводять наступного дня після зазначеного ADC.

106. Спосіб за будь-яким із пп. 98-105, у якому зазначений стероїд або дози стероїду вводять тільки в комбінації з першим введенням ADC у кожному циклі лікування.

107. Спосіб за будь-яким із пп. 98-106, у якому зазначений стероїд вводять перорально.

108. Спосіб за будь-яким із пп. 98-107, у якому кожна доза стероїду становить 8 мг.

109. Спосіб за будь-яким із пп. 98-108, у якому кожна доза стероїду становить 16 мг.

110. Спосіб за будь-яким із пп. 98-109, у якому кожна дозу стероїду вводять у вигляді двох рівних часткових доз.

111. Спосіб за будь-яким із пп. 98-110, у якому кожна часткова доза становить 4 мг.

112. Спосіб за будь-яким із пп. 96-111, у якому кожна часткова доза становить 8 мг.

113. Спосіб за будь-яким із пп. 96-112, у якому зазначений стероїд являє собою дексаметазон.

114. Спосіб за п. 98, у якому 4 мг або 8 мг дексаметазону вводять перорально два рази на добу: (i) за день до введення ADC на 1 тиждні, в 1 день циклу лікування, (ii) в день введення ADC на 1 тиждні, в 1 день циклу лікування, і (iii) наступного дня після введення ADC на 1 тиждні, в 1 день циклу лікування.

115. Спосіб за п. 98, у якому 4 мг або 8 мг дексаметазону вводять перорально два рази на добу: (i) в день введення ADC на 1 тиждні, в 1 день циклу лікування, і (ii) наступного дня після введення ADC на 1 тиждні, в 1 день циклу лікування.

116. Спосіб за будь-яким із пп. 114 і 115, у якому дексаметазон вводять в день введення зазначеного ADC щонайменше за дві години до зазначеного ADC.

117. Спосіб за будь-яким із пп. 114-115, у якому дексаметазон вводять тільки в комбінації з першим введенням ADC у кожному циклі лікування.

118. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначена схема зі зменшенням дози та/або зі збільшенням тривалості дозування має більше низьку токсичність, ніж схема однократного дозування, схема дозування, що має постійний рівень дозування та тривалість циклу, при цьому необов'язково зазначений постійний рівень дози та тривалість циклу порівняльної схеми такі самі, як і зазначена початкова доза та початкова тривалість зазначеної схеми зі зменшенням дози та/або зі збільшенням тривалості дозування.

119. Спосіб за п. 98, у якому частота НЯВЛ при застосуванні зазначеної схеми зі зменшенням дози та/або зі збільшенням тривалості дозування становить не більше 50 % від частоти НЯВЛ у зазначеній схемі з постійним рівнем дози та тривалістю циклу.

120. Спосіб за п. 119, у якому частота СНЯ при застосуванні зазначеної схеми зі зменшенням дози та/або зі збільшенням тривалості дозування становить не більше 50 % від частоти СНЯ в зазначеній схемі з постійним рівнем дози та тривалістю циклу.

121. Спосіб за п. 98, у якому частота ОДТ при застосуванні зазначеної схеми зі зменшенням дози та/або зі збільшенням тривалості дозування становить не більше 50 % від частоти ОДТ у зазначеній схемі з постійним рівнем дози та тривалістю циклу.

122. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначена схема зі зменшенням дози та/або зі збільшенням тривалості дозування має більшу ефективність, ніж схема дозування, що має постійний рівень дозування та тривалість циклу, при цьому необов'язково постійний рівень дози та тривалість циклу порівняльної схеми такі самі, як і зазначена початкова доза та початкова тривалість зазначеної схеми зі зменшенням дози та/або зі збільшенням тривалості дозування.

123. Спосіб за п. 122, у якому частка суб'єктів, що досягають щонайменше PR при застосуванні зазначеної схеми зі зменшенням дози та/або зі збільшенням тривалості дозування, становить щонайменше 150 % від частки суб'єктів, що досягають щонайменше часткової відповіді [PR] у зазначеній схемі з постійним рівнем дози та тривалістю циклу.

124. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначений суб'єкт проходить неврологічне обстеження до лікування із застосуванням зазначеного ADC.

125. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначений суб'єкт проходить неврологічне обстеження після введення зазначеного ADC.

126. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначений суб'єкт проходить неврологічне обстеження після кожного введення зазначеного ADC.

127. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначений суб'єкт проходить неврологічне обстеження, якщо він відчуває неврологічну токсичність після введення зазначеного ADC.

128. Спосіб за будь-яким із пп. 124-127, у якому зазначене неврологічне обстеження включає тести інтенсивності, чутливості рефлексів і/або глибоких сухожильних рефлексів.

129. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому лікування із застосуванням зазначеного ADC зменшують, припиняють або остаточно припиняють, якщо зазначений суб'єкт має неврологічне порушення або відчуває неврологічну токсичність.

130. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому лікування із застосуванням зазначеного ADC зменшують або припиняють, якщо зазначений суб'єкт відчуває неврологічну токсичність 1 ступеня важкості.

131. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому лікування із застосуванням зазначеного ADC остаточно припиняють, якщо зазначений суб'єкт відчуває неврологічну токсичність 2 ступеня важкості.

132. Спосіб за будь-яким із пп. 129-131, у якому лікування із застосуванням зазначеного ADC зменшують шляхом зменшення дози ADC, яку вводять суб'єкту в кожному наступному циклі лікування, та/або шляхом збільшення тривалості кожного наступного циклу лікування.

133. Спосіб відбору суб'єкта для лікування за допомогою способу за будь-яким із пп. 1-129, причому зазначений спосіб включає визначення того, чи має зазначений суб'єкт або чи мав недавно неврологічне порушення, при цьому визначають, що зазначений суб'єкт не підходить для лікування із застосуванням зазначеного ADC, якщо він має або недавно мав неврологічне порушення.

134. Спосіб відбору суб'єкта для лікування за допомогою способу за будь-яким із пп. 1-132, причому зазначений спосіб включає визначення того, чи має зазначений суб'єкт або чи мав недавно інфекцію, викликану патогеном, який може бути асоційований з неврологічним і/або пов'язаним з імунітетом захворюванням; при цьому визначають, що зазначений суб'єкт не підходить для лікування із застосуванням зазначеного ADC, якщо він має або недавно мав таку інфекцію та/або пов'язане з імунітетом захворювання.

135. Спосіб за будь-яким із пп. 127-134, у якому зазначене неврологічне порушення або неврологічна токсичність являє собою полірадикулопатію, гостру запальну демієлінізуючу полірадикулонейропатію (AIDP), синдром Гійєна-Барре (GBS), міастенію гравіс або неврологічне порушення, яке пов'язане або є ранньою ознакою полірадикуліту, GBS або міастенії гравіс, наприклад, висхідну втрату чутливості та/або моторну слабкість.

136. Спосіб за будь-яким із пп. 125-132, у якому зазначене неврологічне порушення або неврологічна токсичність являє собою синдром Гійєна-Барре (GBS).

137. Спосіб зменшення токсичності та/або побічних ефектів, асоційованих із введенням CD19-ADC суб'єкту, причому зазначений спосіб включає введення зазначеного CD19-ADC у відповідності зі способом за будь-яким із попередніх пунктів.

138. Спосіб підвищення ефективності лікування, асоційованої з введенням CD19-ADC суб'єкту, причому зазначений спосіб включає введення зазначеного CD19-ADC у відповідності зі способом за будь-яким із попередніх пунктів.

139. Спосіб відбору суб'єкта для лікування за допомогою способу за будь-яким із пп. 1-138, причому зазначений спосіб включає відбір для лікування суб'єктів, у яких CD19 експресується в тканині, що представляє інтерес.

140. Спосіб за п. 139, у якому суб'єктів відбирають, якщо щонайменше 5 % клітин у зразку тканини, що представляє інтерес, експресують CD19.

141. Спосіб за будь-яким із пп. 139 і 140, у якому зазначена тканина, що представляє інтерес, являє собою лімфоїдну тканину або пухлинну тканину.

142. Спосіб за будь-яким із пп. 139-141, у якому зазначений суб'єкт відчував ОДТ у схемі з постійною дозою та/або постійною тривалістю циклу дозування CD19-ADC.

143. Упакований фармацевтичний продукт, який містить CD19-ADC за будь-яким із пп. 1-5, в комбінації з етикеткою або вкладишем, який вказує, що зазначений CD19-ADC слід вводити у відповідності зі способом за будь-яким із пп. 1-92.

144. Набір, який містить:

перший лікарський засіб, що містить CD19-ADC за будь-яким із пп. 1-6; і необов'язково, вкладиш в упаковку або етикетку, що містить інструкції з введення зазначеного CD19-ADC у відповідності зі способом за будь-яким із пп. 1-136.

145. CD19-ADC за будь-яким із пп. 1-6 для застосування в способі за будь-яким із пп. 1-136.

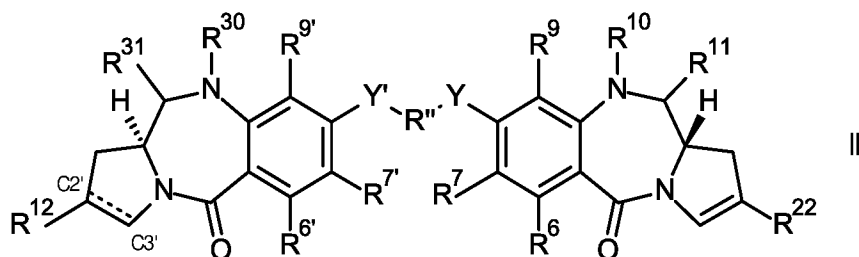
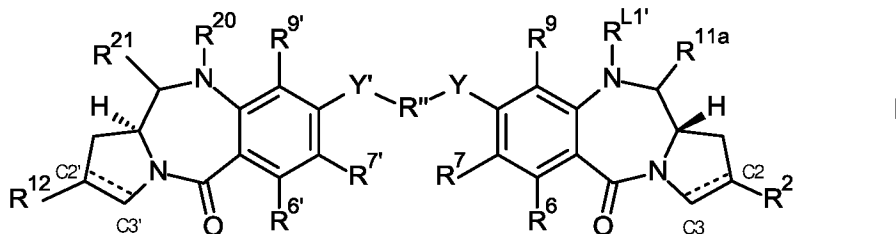
146. Фармацевтична композиція, яка містить CD19-ADC за будь-яким із пп. 1-6, необов'язково в комбінації з фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною, для застосування в способі за будь-яким із пп. 1-136.

147. Застосування CD19-ADC за будь-яким із пп. 1-6 в одержанні лікарського засобу для застосування в способі за будь-яким із пп. 1-136.

Лейкоз

1. Спосіб лікування проліферативного захворювання в суб'єкта, причому зазначений спосіб включає введення суб'єкту CD19-ADC, при цьому зазначений CD19-ADC вводять суб'єкту в схемі фракціонованого дозування, і

при цьому зазначений CD19-ADC містить кон'югат формули L-(D^L)_p, де D^L являє собою формулу I або II:



в яких:

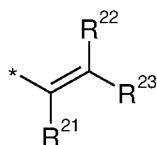
L являє собою антитіло (Ab), яке являє собою антитіло, яке зв'язується з CD19;

якщо між C2' і C3' є присутнім подвійний зв'язок, R¹² вибраний з групи, що складається з:

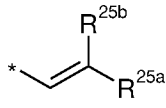
(ia) C₅₋₁₀ арильної групи, необов'язково заміщеної одним або більше замісниками, вибраними з групи, що включає: галоген, нітро, ціано, простий ефір, карбокси, складний ефір, C₁₋₇ алкіл, C₃₋₇ гетероцикл і біс-оксі-C₁₋₃ алкілен;

(ib) C₁₋₅ насиченого аліфатичного алкілу;

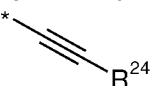
(ic) C₃₋₆ насиченого циклоалкілу;



(id) , де кожний з R^{21} , R^{22} і R^{23} незалежно вибраний з H, C_{1-3} насиченого алкілу, C_{2-3} алкенілу, C_{2-3} алкінілу та циклопропілу, при цьому загальне число атомів вуглецю в групі R^{12} становить не більше 5;

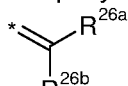


(ie) , де один із R^{25a} і R^{25b} являє собою H, а інший вибраний з: фенілу, причому зазначений феніл необов'язково заміщений групою, вибраною з галогену, метилу, метокси; піридилу; та тіофенілу; і



(if) , де R^{24} вибраний з: H; C_{1-3} насиченого алкілу; C_{2-3} алкенілу; C_{2-3} алкінілу; циклопропілу; фенілу, причому зазначений феніл необов'язково заміщений групою, вибраною з галогену, метилу, метокси; піридилу; та тіофенілу;

якщо між $C2'$ і $C3'$ є присутнім одинарний зв'язок,



R^{12} являє собою , де R^{26a} і R^{26b} незалежно вибрані з H, F, C_{1-4} насиченого алкілу, C_{2-3} алкенілу, причому алкільні й алкенільні групи необов'язково заміщені групою, вибраною з C_{1-4} алкіламідо й C_{1-4} алкілового складного ефіру; або, якщо один із R^{26a} і R^{26b} являє собою H, інший вибраний з нітрилу й C_{1-4} алкілового складного ефіру;

R^6 і R^9 незалежно вибрані з H, R, OH, OR, SH, SR, NH_2 , NHR, NRR' , нітро, Me_3Sn і галогену; де R і R' незалежно вибрані з необов'язково заміщених C_{1-12} алкільних, C_{3-20} гетероциклільних й C_{5-20} арильних груп;

R^7 вибраний з H, R, OH, OR, SH, SR, NH_2 , NHR, $NHRR'$, нітро, Me_3Sn і галогену;

R'' являє собою C_{3-12} алкіленову групу, ланцюг якої може перериватися одним або більше гетероатомами, наприклад, O, S, NR^{N2} (де R^{N2} являє собою H або C_{1-4} алкіл), й/або ароматичними кільцями, наприклад, бензолом або піридином;

Y і Y' вибрані з O, S або NH;

R^6 , R^7 , R^9 вибрані з тих самих груп, як і R^6 , R^7 і R^9 , відповідно;

[Формула I]

$R^{L1'}$ являє собою лінкер для з'єднання з антитілом (Ab);

R^{11a} вибраний з OH, OR^A , де R^A являє собою C_{1-4} алкіл, і SO_2M , де z являє собою 2 або 3, а M являє собою одновалентний фармацевтично прийнятний катіон;

R^{20} і R^{21} або разом утворюють подвійний зв'язок між атомами азоту та вуглецю, з якими вони зв'язані, або

R^{20} вибраний з H і R^C , де R^C являє собою кепуючу групу;

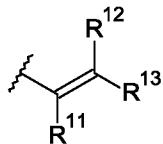
R^{21} вибраний з OH, OR^A і SO_2M ;

якщо між $C2$ і $C3$ є присутнім подвійний зв'язок, R^2 вибраний з групи, що складається з:

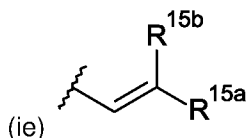
(ia) C_{5-10} арильної групи, необов'язково заміщеної одним або більше замісниками, вибраними з групи, що включає: галоген, нітро, ціано, простий ефір, карбокси, складний ефір, C_{1-7} алкіл, C_{3-7} гетероцикліл і біс-оксі- C_{1-3} алкілен;

(ib) C_{1-5} насиченого аліфатичного алкілу;

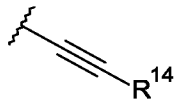
(ic) C_{3-6} насиченого циклоалкілу;



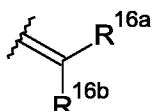
(id) , де кожний з R^{11} , R^{12} і R^{13} незалежно вибраний з H, C_{1-3} насиченого алкілу, C_{2-3} алкенілу, C_{2-3} алкінілу та циклопропілу, при цьому загальне число атомів вуглецю в групі R^2 становить не більше 5;



(ie) , де один із R^{15a} і R^{15b} являє собою H, а інший вибраний з: фенолу, причому зазначений фенол необов'язково заміщений групою, вибраною з галогену, метилу, метокси, піридилу; та тіофенілу; і



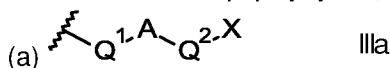
(if) , де R^{14} вибраний з: H; C_{1-3} насиченого алкілу; C_{2-3} алкенілу; C_{2-3} алкінілу; циклопропілу; фенолу, причому зазначений фенол необов'язково заміщений групою, вибраною з галогену, метилу, метокси, піридилу; та тіофенілу; якщо між C2 і C3 присутній одинарний зв'язок,



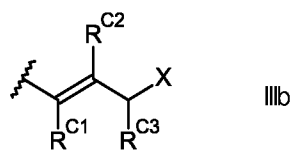
R^2 являє собою , де R^{16a} і R^{16b} незалежно вибрані з H, F, C_{1-4} насиченого алкілу, C_{2-3} алкенілу, причому алкільні й алкенільні групи необов'язково заміщені групою, вибраною з C_{1-4} алкіламідо й C_{1-4} алкілового складного ефіру; або, якщо один із R^{16a} і R^{16b} являє собою H, інший вибраний з нітрилу й C_{1-4} алкілового складного ефіру;

[Формула II]

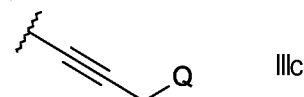
R^{22} являє собою формулу IIIa, формулу IIIb або формулу IIIc:



в якій A являє собою C_{5-7} арильну групу, і або
(i) Q^1 являє собою одинарний зв'язок, а Q^2 вибраний з одинарного зв'язку та $-Z-(CH_2)_n-$, де Z вибраний з одинарного зв'язку, O, S і NH, а n становить від 1 до 3; або
(ii) Q^1 являє собою $-CH=CH-$, а Q^2 являє собою одинарний зв'язок;



в якій;
 R^{C1} , R^{C2} і R^{C3} незалежно вибрані з H і незаміщеного C_{1-2} алкілу;



у якій Q вибраний з $O-R^{L2'}$, $S-R^{L2'}$ і $NR^N-R^{L2'}$, і R^N вибраний з H, метилу й етилу
X вибраний з групи, що включає: $O-R^{L2'}$, $S-R^{L2'}$, $CO_2-R^{L2'}$, $CO-R^{L2'}$, $NH-C(=O)-R^{L2'}$, $NHNH-R^{L2'}$,

CONHNH- $R^{L2'}$, , $NR^N R^{L2'}$, при цьому R^N вибраний з групи, що включає H і C_{1-4} алкіл;

$R^{L2'}$ являє собою лінкер для з'єднання з антитілом (Ab);

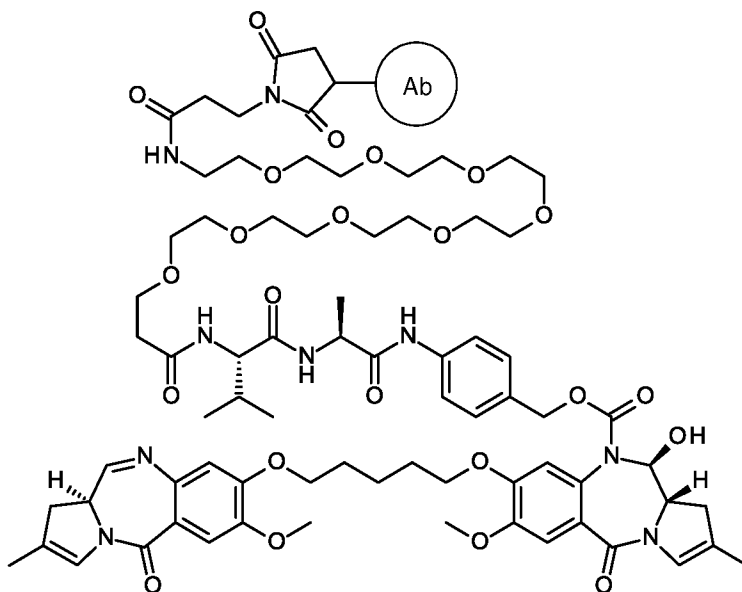
R^{10} і R^{11} або разом утворюють подвійний зв'язок між атомами азоту та вуглецю, з якими вони зв'язані, або

R^{10} являє собою H, а R^{11} вибраний з OH, ORA і SO_2M ;

R^{30} і R^{31} або разом утворюють подвійний зв'язок між атомами азоту та вуглецю, з якими вони зв'язані, або

R^{30} являє собою H, а R^{31} вибраний з OH, ORA і SO_2M .

2. Спосіб за п. 1, у якому зазначений CD19-ADC має хімічну структуру:



де Ab являє собою антитіло до CD19, а DAR становить від 1 до 8.

3. Спосіб за будь-яким із пп. 1-2, у якому Ab містить домен VH, що має послідовність SEQ ID NO. 2, і домен VL, що має послідовність SEQ ID NO. 8.

5 4. Спосіб за будь-яким із пп. 1-3, у якому Ab містить важкий ланцюг, що має послідовність SEQ ID NO. 13, і легкий ланцюг, що має послідовність SEQ ID NO. 14.

5. Спосіб за будь-яким із пп. 1-4, у якому зазначений CD19-ADC являє собою ADCx19.

6. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначену загальну дозу CD19-ADC, що вводиться протягом циклу лікування, вводять у вигляді серії з двох або більше часткових доз протягом циклу лікування.

7. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначені часткові дози CD19 ADC вводять з інтервалами, рівномірно розподіленими протягом всього циклу лікування.

8. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому часткову дозу CD19-ADC вводять суб'єкту один раз на тиждень.

15 9. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначена тривалість циклу лікування становить 3 тижні.

10. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначена тривалість циклу лікування становить 6 тижнів.

11. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому часткову дозу CD19-ADC вводять один раз на тиждень в 3-тижневому циклі лікування.

12. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому часткову дозу CD19-ADC вводять в 1, 8 і 15 дні 3-тижневого циклу лікування.

13. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому загальну дозу приблизно 10 мкг/кг CD19-ADC вводять протягом зазначеного циклу лікування.

25 14. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому загальну дозу приблизно 20 мкг/кг CD19-ADC вводять протягом зазначеного циклу лікування.

15. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому загальну дозу приблизно 30 мкг/кг CD19-ADC вводять протягом зазначеного циклу лікування.

30 16. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому загальну дозу приблизно 40 мкг/кг CD19-ADC вводять протягом зазначеного циклу лікування.

17. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому загальну дозу приблизно 50 мкг/кг CD19-ADC вводять протягом зазначеного циклу лікування.

18. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому загальну дозу приблизно 60 мкг/кг CD19-ADC вводять протягом зазначеного циклу лікування.

35 19. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому загальну дозу приблизно 70 мкг/кг CD19-ADC вводять протягом зазначеного циклу лікування.

20. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому загальну дозу приблизно 80 мкг/кг CD19-ADC вводять протягом зазначеного циклу лікування.

40 21. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому загальну дозу приблизно 90 мкг/кг CD19-ADC вводять протягом зазначеного циклу лікування.

- [illegible]

- [illegible]

- [illegible]

110. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначене проліферативне захворювання характеризується присутністю новоутворення, що містить CD19+ve клітини.

111. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначене проліферативне захворювання діагностовано в зазначеного суб'єкта до початку лікування зазначеним CD19-ADC.

112. Спосіб за п. 111, у якому зазначене захворювання являє собою CD19+ ГЛЛ.

113. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначений спосіб включає етап відбору суб'єкта для лікування на підставі експресії CD19.

114. Спосіб за п. 113, у якому суб'єкта відбирають, якщо щонайменше 5 % клітин новоутворення експресують CD19.

115. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначене проліферативне захворювання являє собою неходжкінську лімфому, включаючи дифузійну великоклітинну В-клітинну лімфому (DLBCL), фолікулярну лімфому (FL), лімфому з клітин мантийної зони (MCL), хронічну лімфоцитарну лімфому (ХЛЛ), мікроглобулінемію Вальденстрема, лімфому Беркитта та В-клітинну лімфому з клітин крайової зони (MZBL), і лейкози, такі як лейкоз ворсистих клітин (HCL), варіант лейкозу ворсистих клітин (HCL-v) і гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ), такий як позитивний за філадельфійською хромосомою ГЛЛ (Ph+ ГЛЛ) або негативний за філадельфійською хромосомою ГЛЛ (Ph-ГЛЛ).

116. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначене проліферативне захворювання являє собою CD19+ ГЛЛ.

117. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначене проліферативне захворювання є резистентним, рецидивуючим або рефрактерним.

118. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначений суб'єкт являє собою людину.

119. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначений CD19-ADC вводять внутрішньовенно.

120. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який також включає введення хіміотерапевтичного агента в комбінації із зазначеним CD19-ADC.

121. Спосіб за п. 120, у якому зазначений хіміотерапевтичний агент вводять зазначеному суб'єкту до, одночасно або після зазначеного CD19-ADC.

122. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначений CD19-ADC вводять в комбінації зі стероїдом.

123. Спосіб за п. 122, у якому першу дозу стероїду вводять у той самий день, що і зазначений ADC.

124. Спосіб за п. 123, у якому першу дозу стероїду вводять щонайменше за 2 години до зазначеного ADC.

125. Спосіб за будь-яким із пп. 123 або 124, у якому другу дозу стероїду вводять наступного дня після зазначеного ADC.

126. Спосіб за п. 122, у якому першу дозу стероїду вводять за день до зазначеного ADC.

127. Спосіб за п. 126, у якому другу дозу стероїду вводять у той самий день, що і зазначений ADC.

128. Спосіб за п. 127, у якому другу дозу стероїду вводять щонайменше за 2 години до зазначеного ADC.

129. Спосіб за будь-яким із пп. 127 або 128, у якому третю дозу стероїду вводять наступного дня після зазначеного ADC.

130. Спосіб за будь-яким із пп. 122-129, у якому зазначений стероїд або дози стероїду вводять тільки в комбінації з першим введенням ADC у кожному циклі лікування.

131. Спосіб за будь-яким із пп. 122-130, у якому зазначений стероїд вводять перорально.

132. Спосіб за будь-яким із пп. 122-131, у якому кожна доза стероїду становить 8 мг.

133. Спосіб за будь-яким із пп. 122-132, у якому кожна доза стероїду становить 16 мг.

134. Спосіб за будь-яким із пп. 122-133, у якому кожна дозу стероїду вводять у вигляді двох рівних часткових доз.

135. Спосіб за будь-яким із пп. 122-134, у якому кожна часткова доза становить 4 мг.

136. Спосіб за будь-яким із пп. 122-135, у якому кожна часткова доза становить 8 мг.

137. Спосіб за будь-яким із пп. 122-136, у якому зазначений стероїд являє собою дексаметазон.

138. Спосіб за п. 122, у якому 4 мг дексаметазону вводять перорально два рази на добу: (i) за день до введення ADC на 1 тижні, в 1 день циклу лікування, (ii) в день введення ADC на 1 тижні, в 1 день циклу лікування, і (iii) наступного дня після введення ADC на 1 тижні, в 1 день циклу лікування.

139. Спосіб за п. 122, у якому 4 мг дексаметазону вводять перорально два рази на добу: (i) в день введення ADC на 1 тижні, в 1 день циклу лікування, і (ii) наступного дня після введення ADC на 1 тижні, в 1 день циклу лікування.

140. Спосіб за будь-яким із пп. 138 і 139, у якому дексаметазон вводять в день введення зазначеного ADC щонайменше за дві години до зазначеного ADC.

141. Спосіб за будь-яким із пп. 138-140, у якому дексаметазон вводять тільки в комбінації з першим введенням ADC у кожному циклі лікування.

142. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначена схема фракціонованого дозування має більше низьку токсичність, ніж схема одноразового дозування, що має таку саму введену загальну дозу та тривалість циклу лікування.

143. Спосіб за п. 142, у якому частота НЯВЛ при застосуванні зазначеної схеми фракціонованого дозування становить не більше 50 % від частоти НЯВЛ у зазначеній схемі одноразового дозування.

144. Спосіб за п. 142, у якому частота СНЯ при застосуванні зазначеної схеми фракціонованого дозування становить не більше 50 % від частоти СНЯ в зазначеній схемі одноразового дозування.

145. Спосіб за п. 142, у якому частота ОДТ при застосуванні зазначеної схеми фракціонованого дозування становить не більше 50 % від частоти ОДТ у зазначеній схемі одноразового дозування.

146. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, у якому зазначена схема фракціонованого дозування має більшу ефективність, ніж схема одноразового дозування, що має таку саму введену загальну дозу та тривалість циклу лікування.

147. Спосіб за п. 146, у якому частка суб'єктів, що досягають щонайменше PR при застосуванні зазначеної схеми фракціонованого дозування, становить щонайменше 150 % від частки суб'єктів, що досягають щонайменше часткової відповіді [PR] у зазначеній схемі одноразового дозування.

148. Спосіб зменшення токсичності та/або побічних ефектів, асоційованих із введенням CD19-ADC суб'єкту, причому зазначений спосіб включає введення зазначеного CD19-ADC у відповідності зі способом за будь-яким із попередніх пунктів.

149. Спосіб підвищення ефективності лікування, асоційованої з введенням CD19-ADC суб'єкту, який включає введення зазначеного CD19-ADC у відповідності зі способом за будь-яким із попередніх пунктів.

150. Спосіб відбору суб'єкта для лікування за допомогою способу за будь-яким із пп. 1-141, причому зазначений спосіб включає відбір для лікування суб'єктів, у яких CD19 експресується в тканині, що представляє інтерес.

151. Спосіб за п. 150, у якому суб'єктів відбирають, якщо щонайменше 5 % клітин у зразку тканини, що представляє інтерес, експресують CD19.

152. Спосіб за будь-яким із пп. 150 і 151, у якому зазначена тканина, що представляє інтерес, являє собою лімфоїдну тканину або пухлинну тканину.

153. Спосіб за будь-яким із пп. 150-152, у якому зазначений суб'єкт відчував ОДТ у схемі одноразового дозування CD19-ADC.

154. Упакований фармацевтичний продукт, який містить CD19-ADC за будь-яким із пп. 1-5, в комбінації з етикеткою або вкладишем, який вказує, що зазначений CD19-ADC слід вводити у відповідності зі способом за будь-яким із пп. 1-151.

155. Набір, який містить:
перший лікарський засіб, що містить CD19-ADC за будь-яким із пп. 1-5; і необов'язково, вкладиш в упаковку або етикетку, що містить інструкції з введення зазначеного CD19-ADC у відповідності зі способом за будь-яким із пп. 1-151.

156. CD19-ADC за будь-яким із пп. 1-5 для застосування в способі за будь-яким із пп. 1-151.

157. Фармацевтична композиція, яка містить CD19-ADC за будь-яким із пп. 1-5, необов'язково в комбінації з фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною, для застосування в способі за будь-яким із пп. 1-151.

158. Застосування CD19-ADC за будь-яким із пп. 1-5 в одержанні лікарського засобу для застосування в способі за будь-яким із пп. 1-151.

ПРИКЛАДИ

Приклад 1: фармакокінетика ADCx19 у пацієнтів з ГЛЛ

Щонайменше одну дозу ADCx19 вводили 48 пацієнтам з рецидивуючою або рефрактерною неходжкінською лімфомою, що походить з В-клітинної лінії (В-НХЛ), (4 при 15 мкг/кг, 4 при 30 мкг/кг, 4 при 60 мкг/кг, 5 при 90 мкг/кг, 12 при 120 мкг/кг, 3 при 150 мкг/кг і 17 при 200 мкг/кг).

Когорти при 120 мкг/кг і 200 мкг/кг розширювали для подальшого вивчення ранніх ознак ефективності, що спостерігалися при цих рівнях дози.

Нові дані з безпеки, фармакокінетики й ефективності вказують на те, що повторне дозування кожні три тижні погано переносяться або не є необхідним при дозах 120 мкг/кг і вище. Дванадцять пацієнтів одержували лікування при 120 мкг/кг (10 DLBCL, 1 FL і 1 MCL), 4 пацієнта досягли повної ремісії (CR) і 2 досягли часткової ремісії (PR). 6 пацієнтів з відповідями одержали 3-7 інфузій ADCx19, причому 4 з цих пацієнтів мали щонайменше одну відстрочку дози через небажані ефекти (втома (2), набряк (3), м'язовий біль (2), сип (1), підвищення ГГТ та лужної фосфатази (1)). У двох пацієнтів лікування було припинено через небажані явища в цій когорті (обидва досягли CR).

При 150 мкг/кг три первинні пацієнти одержали 2 або 3 циклу ADCTx19, перш ніж потрібна була відстрочка дози через побічні ефекти, що в остаточному підсумку призвело до виключення з дослідження через повільний дозвіл різних видів токсичності.

Перші шість оцінюваних пацієнтів, яких лікували в когорті 200 мкг/кг із введенням дози кожні три тижні, досягли CR (5) або PR (1) при першому скануванні для уточнення стадії захворювання наприкінці 2 циклу (після другої дози). Однак усі пацієнти мали деякі ознаки токсичності наприкінці 2 циклу (4 пацієнта) або 3 циклу (1 пацієнт). Фармакокінетичні профілі для перших двох циклів для 3 первинних пацієнтів, що одержали лікування в когорті 200 мкг/кг, вказували на те, що AUC і C_{max} при рівні дози 200 мкг/кг значно вище, ніж спостережувані при більше низьких дозах. Залишкові рівні наприкінці 1 циклу, очевидно, перебувають у діапазоні 500-1000 нг/мл.

Через новий профіль безпеки пропонується модифікувати схеми дозування для майбутніх суб'єктів при дозах 120 мкг/кг або вище так, щоб вони являли собою схеми зі зменшенням дози та/або зі збільшенням тривалості дозування, описані в даній заявці. Зокрема, будуть застосовуватися наступні схеми зі зменшенням дози та зі збільшенням тривалості дозування:

A. 120 мкг/кг: дозування кожні 3 тижні протягом 2 циклів. Пацієнти, що мають щонайменше SD після другого циклу, продовжують лікування при зменшеній дозі 60 мкг/кг кожні 6 тижнів, починаючи через 6 тижнів після інфузії 2 циклу.

B. 150 мкг/кг: дозування кожні 3 тижні протягом 2 циклів. Пацієнти, що мають щонайменше SD після другого циклу, продовжують лікування при зменшеній дозі 60 мкг/кг кожні 6 тижнів, починаючи через 6 тижнів після інфузії 2 циклу.

C. 200 мкг/кг: дозування кожні 6 тижнів протягом 2 циклів. Пацієнти, що мають щонайменше SD через 6 тижнів після 2 циклу, продовжують лікування при зменшеній дозі 60 мкг/кг кожні 6 тижнів, починаючи через 6 тижнів після інфузії 2 циклу.

D. 200 мкг/кг: дозування кожні 6 тижнів. Пацієнти, що мають щонайменше SD через 6 тижнів після 1 циклу, продовжують лікування при зменшеній дозі 60 мкг/кг кожні 6 тижнів, починаючи через 6 тижнів після інфузії 1 циклу.

E. 150 мкг/кг: дозування кожні 3 тижні протягом 2 циклів. Пацієнти, що мають щонайменше SD після другого циклу, продовжують лікування при зменшеній дозі 75 мкг/кг кожні 3 тижні, починаючи через 3 тижні після інфузії 2 циклу.

Повний протокол клінічного дослідження для 3-тижневого циклу лікування однократною дозою ADCx19, що вводиться в 1 день, загальнодоступний на www.clinicaltrials.gov з унікальним ідентифікатором ClinicalTrials.gov: NCT02669017 (оновлено 25 квітня 2017 р.).

Приклад 2: короткий огляд протоколу зменшення дози та/або збільшення тривалості дозування

Показання

Пацієнти з рецидивуючою або рефрактерною неходжкінською лімфомою, що походить з В-клітинної лінії (В-НХЛ), в яких будь-яка стандартна терапія була неефективною або які не переносять її; або для яких відсутні інші варіанти лікування на думку Дослідника.

Керівний комітет з підвищення дози (DESC) визначить, які гістологічні підтипи будуть вивчені в 2 Частині дослідження, на підставі нових даних з ефективності та профілю переносимості з 1 Частини.

В-клітинна НХЛ визначається як:

- Дифузійна великоклітинна В-клітинна лімфома (DLBCL)
- Фолікулярна лімфома (FL)
- Хронічний лімфоцитарний лейкоз (ХЛЛ)
- Лімфома з клітин мантийної зони (MCL)
- В-клітинна лімфома з клітин крайової зони (MZBCL)
- Лімфома Беркитта (BL)
- Лімфоплазмацитарна лімфома (макроглобулінемія Вальденстрема [WM]).

Цілі

Основні цілі:

- Оцінити безпеку та переносимість, а також визначити, при необхідності, максимальну переносиму дозу (МПД) ADCx19 у пацієнтів з рецидивуючою або рефрактерною НХЛ, що походить з В-клітинної лінії (1 Частина).

- Визначити рекомендовану (і) дозу (и) ADCx19 для 2 Частини (розширення).

- Оцінити безпеку та переносимість ADCx19 в 2 Частині (розширення) при рівні (рівнях) дози, рекомендованому(их) в 1 Частині.

Додаткові цілі:

- Оцінити клінічну активність ADCx19, виміряну за загальною частотою відповіді (ORR), тривалістю відповіді (DOR), виживаністю без прогресування захворювання (PFS) і загальної виживаності (OS).

- Охарактеризувати фармакокінетичний (ФК) профіль ADCx19 (загальне антитіло; співвідношення лікарського засобу й антитіла [DAR] ≥ 0), ПБД-кон'югованого антитіла (DAR ≥ 1) та вільної діючої групи.

- Оцінити антитіла до лікарського засобу (ADA) у крові до, під час і після лікування із застосуванням ADCx19.

Оцінка ефективності

Оцінки захворювання будуть проведені протягом 6 днів до 1 дня 3 і 5 циклів, а згодом у кожному третьому циклі (тобто 8, 11, 14 цикли і т.д.) до прогресування захворювання або більше часто при наявності клінічних показань. Ті ж самі способи для виявлення осередків захворювання, які застосовували при скринінгу, слід застосовувати одноманітно для всіх наступних оцінок. Якщо є позитивний результат ПЕТ-КТ, наступні діагностичні КТ і МРТ не потрібні, за винятком наявності клінічних показань. ПЕТ-КТ не потрібне, якщо результати ПЕТ-КТ-обстеження при скринінгу були негативними.

Для пацієнтів, у яких частота дозування зменшена й які дотримуються 6-тижневого графіка, оцінки захворювання повинні проводитися приблизно через 6 тижнів і 12 тижнів після 1 дня 1 циклу, а потім щонайменше кожні 12 тижнів. Зрозуміло, що для уточнення стадії захворювання в цих пацієнтів буде вікно ± 6 днів.

Відповідь пацієнта на лікування буде визначатися Дослідником як повна відповідь (CR), часткова відповідь (PR), стабільне захворювання (SD) або прогресуюче захворювання (PD) на підставі критеріїв класифікації Лугано від 2014 р.

Оцінка ФК

Профіль ФК ADCT-402 (загальне антитіло; DAR ≥ 0), ПБД-кон'югованого антитіла (DAR ≥ 1) і вільної діючої групи SG3199 буде оцінюватися із застосуванням оцінок, отриманих за допомогою сертифікованих біоаналітичних методів. Профіль ФК буде включати визначення стандартних параметрів ФК (наприклад, максимальної концентрації [$C_{\text{макс}}$], часу до досягнення $C_{\text{макс}}$ [$T_{\text{макс}}$]).

Наступні фармакодинамічні й інші пошукові оцінки будуть виконані в різні моменти часу в дослідженні:

- Імуногістохімія (архівна пухлинна тканина або біопсії пухлини, отримані перед лікуванням у пацієнтів, що дали згоду) для оцінки експресії білка CD19.

- Рівень ADA до ADCx19 у сироватці.

- Аналіз периферичних популяцій БКК й експресії панелі CD-маркерів (CD19, CD20, CD21, CD22) до, під час і після лікування із застосуванням ADCx19 (тільки для США).

- Будуть визначені сироваткові концентрації ADCx19 та вільної діючої групи. Також буде виміряний інтервал QTc.

Оцінка безпеки

Безпека буде оцінюватися на підставі оцінки небажаних явищ (НЯ), серйозних НЯ (СНЯ), припинення лікування через НЯ, що обмежує(ють) дозу токсичності(ей) (ОДТ), періодичних записів електрокардіограми (ЕКГ) з 12 відведеннями, фізичних обстежень, вимірювань життєво важливих функцій, показника загального стану за шкалою ECOG, гематології, коагуляційної панелі, тесту на вагітність (для жінок, здатних до дітородіння) і результатів аналізу сечі, отриманих у різні моменти часу протягом дослідження. Небажані явища будуть класифіковані відповідно до СТСАЕ, версія 4.0 (v4.03, опубліковано 14 червня 2010 р.; публікація NIH № 09-5410).

Дозування продукту та спосіб введення

ADCx19 являє собою стерильний склад, що містить ПБД-кон'юговане гуманізоване моноклональне антитіло IgG1 (DAR ≥ 1), гуманізоване моноклональне антитіло IgG1 (DAR=0) і SG3249. Він поставляється у вигляді заздалегідь виготовленого складу в скляних одноразових

флаконах об'ємом 10 мл, що містять приблизно 16 мг ADCx19 на флакон (об'єм, що доставляється 3,2 мл, з додатковим переповненням 0,3 мл при 5 мг/мл).

Пацієнти одержать 1-годинну внутрішньовенну (в/в) інфузію ADCx19 в 1 день 1 циклу. Якщо ADCx19 добре переноситься після першої інфузії, в цього пацієнта тривалість інфузії може бути скорочена до 30 хвилин для наступних циклів на розсуд Дослідника.

Дизайн підвищення дози

В 1 Частині пацієнтам буде призначене лікування із застосуванням доз ADCT-402, що підвищуються, відповідно до дизайну дослідження 3+3. Первинна доза ADCT-402 складе 15 мкг/кг (1 рівень дози), а найвища припустима доза складе 300 мкг/кг.

Додаткові оцінювані рівні дози та графіки включають наступні:

А. 120 мкг/кг: дозування кожні 3 тижні протягом 2 циклів. Пацієнти, що мають щонайменше SD після другого циклу, продовжують лікування при зменшеній дозі 60 мкг/кг кожні 6 тижнів, починаючи через 6 тижнів після інфузії 2 циклу.

В. 150 мкг/кг: дозування кожні 3 тижні протягом 2 циклів. Пацієнти, що мають щонайменше SD після другого циклу, продовжують лікування при зменшеній дозі 60 мкг/кг кожні 6 тижнів, починаючи через 6 тижнів після інфузії 2 циклу.

С. 200 мкг/кг: дозування кожні 6 тижнів протягом 2 циклів. Пацієнти, що мають щонайменше SD через 6 тижнів після другого циклу, продовжують лікування при зменшеній дозі 60 мкг/кг кожні 6 тижнів, починаючи через 6 тижнів після інфузії 2 циклу.

Д. 200 мкг/кг: дозування кожні 6 тижнів. Пацієнти, що мають щонайменше SD через 6 тижнів після 1 циклу, продовжують лікування при зменшеній дозі 60 мкг/кг кожні 6 тижнів, починаючи через 6 тижнів після інфузії 1 циклу.

Е. 150 мкг/кг: дозування кожні 3 тижні протягом 2 циклів. Пацієнти, що мають щонайменше SD після другого циклу, продовжують лікування при зменшеній дозі 60 мкг/кг кожні 6 тижнів, починаючи через 6 тижнів після інфузії 2 циклу.

Перший пацієнт, зарахований у дослідження при 15 мкг/кг (1 рівень дози), повинен перебувати під спостереженням протягом 7 днів для контролю розвитку НЯ до початку лікування другого пацієнта в дослідженні. Період спостереження ОДТ для підвищення дози становить 1 цикл.

Для кожного рівня дози, якщо жоден з перших 3 пацієнтів при цьому рівні не відчуває ОДТ, нові пацієнти можуть бути зараховані при наступному більшому високому рівні дози. Якщо 1 з 3 пацієнтів відчуває ОДТ, до 3 додаткових пацієнтів повинні одержати лікування при цьому ж рівні дози. Якщо жоден з 3 додаткових пацієнтів при цьому рівні дози не відчуває ОДТ, нові пацієнти потім можуть бути зараховані при наступному більшому високому рівні дози. Однак, якщо 1 або більше з 3 додаткових пацієнтів випробовують ОДТ, додаткові пацієнти не повинні починати лікування при цьому рівні дози, й доза, що передуює, визначається як МПД. Таким чином, МПД визначається як найвищий рівень дози, при якому жоден з перших 3 пацієнтів, що одержали лікування, не відчуває ОДТ або не більше ніж 1 з перших 6 пацієнтів, що одержали лікування, відчуває ОДТ.

У дослідженні будуть постійно контролювати безпеку та передчасне припинення лікування для успішного визначення МПД.

Дизайн розширення когорти встановленої дози

В 2 Частині (розширення) пацієнтам буде призначений рівень (рівні) дози та/або схема(и) ADCT-402, визначені в 1 Частині, на підставі даних з безпеки, що змінюються, ефективності та фармакокінетики.

Популяція в розширенні 2 Частини може бути обмежена конкретними гістологічними видами на підставі як ознак активності, так і безпеки, спостережуваних в 1 Частині.

Крім того, рівні доз і графіки, оцінені в 2 Частині, можуть включати схеми А, В, С і D, описані для 1 Частини вище.

Приклад 3: короткий огляд досліджень безпеки й ефективності лікування ADCx19

Дизайн дослідження

Концентрації ПБД-кон'югованого антитіла в сироватці визначали з використанням сертифікованого електрохемілюмінесцентного імуноаналізу. Дані аналізували за допомогою методології популяційної ФК з використанням NONMEM (версія 7.3, умовна оцінка першого порядку).

В основному аналізі ФК використовували підхід з логарифмічним перетворенням обох частин рівняння з 2-компаратментною відкритою моделлю та швидкістю інфузії нульового порядку. Значення площі під кривою (AUC) оцінювали на підставі байєсовських апостеріорних прогнозів для окремих пацієнтів.

Оцінювали вплив різних коваріатних факторів на мінливість ФК, включаючи вік, стать, расу, площу поверхні тіла (BSA), індекс маси тіла, масу, альбумін, аланінамінотрансферазу, аспартатамінотрансферазу, білірубін, кліренс креатиніну та гемоглобін (Hb).

Тенденції ФК впливу з максимальним ступенем важкості ранніх (1 цикл) і більше пізніх (всі цикли) НЯВЛ для НЯВЛ будь-якого ступеня важкості, анемії, тромбоцитів, нейтрофілів, гемоглобіну, втоми, набряку та плеврального випоту були вивчені в графічній формі.

Спостережувані тенденції кількісно оцінювали за допомогою логістичної регресії, що зв'язує ймовірність наступних двійкових змінних результату з AUC і демографічними факторами (вік, стать, маса, BSA і максимальний статус за шкалою Східної об'єднаної групи онкологів):

- НЯВЛ з максимальним ступенем важкості ≥ 3
- зниження кількості тромбоцитів ≥ 3 ступеня важкості
- набряк або плевральний випіт ≥ 1 ступеня важкості.

Асоціації дози та ФК з максимальною зміною щодо вихідного розміру пухлини визначали для виявлення потенційних взаємозв'язків між впливом й активністю (щонайменше 50 % зниження; повна відповідь та часткова відповідь).

РЕЗУЛЬТАТИ

Характеристики пацієнтів

Дані для 77 пацієнтів (53 чоловіка, 24 жінки), що включають 1138 спостережень, включали в модель популяційної ФК.

Кінцева модель популяційної ФК

Параметри кінцевої моделі популяційної ФК представлені в таблиці нижче.

Спостерігали сильну кореляцію між спостережуваною та розрахунковою концентраціями лікарського засобу в сироватці.

Вплив й асоційована величина мінливості між суб'єктами збільшувалися зі збільшенням дози. Спостережувані значення періоду напіввиведення в кінцевій фазі були тривалими, але помірно мінливими.

При повторному дозуванні спостерігали помірне накопичення лікарського засобу.

BSA значно впливав на об'єм розподілу.

Інші значимі коваріати не були виявлені.

Параметр (одиниці)	Типове значення	SE (KB%)
CL (л/год.)	0,0155	15,5
Vc (л)	4,37	2,1
Q (л/год.)	0,0322	36
Vp (л)	5,41	37
Залишкова помилка (KB%)	41,8	0,5
SHARE	0,102	31
Вплив BSA на Vc	1,69	5,2
Вплив BSA на Vp	7,86	21,4
IIV CL	81,9	17,6
IIV Q1	177	11,4
IIV Vp	144	12,6

BSA, площа поверхні тіла; CL, системний кліренс; KB, коефіцієнт варіації; IIV, мінливість відповідного фармакокінетичного терміну між індивідуумами; Q1, міжкомпартментний кліренс; SE, стандартна помилка; Vc, центральний об'єм розподілу; Vp, периферійний об'єм розподілу.

Взаємозв'язок між впливом і безпекою

Збільшення впливу (AUC) ПБД-кон'югованого антитіла було асоційоване з імовірністю зниження кількості тромбоцитів ≥ 3 ступеня важкості в 1 циклі ($p=0,0067$) і будь-яким НЯВЛ ≥ 3 ступеня важкості протягом 1 циклу та всіх циклів (обидва; $p=0,031$) (див. таблицю нижче). Для будь-якого НЯВЛ ≥ 3 ступеня важкості чоловіки, вочевидь, були більше чутливими, ніж жінки. Спостерігали видиму тенденцію збільшення AUC з імовірністю набряку або плеврального випоту ≥ 1 ступеня важкості.

Виявлені потенційні взаємозв'язки	Параметри моделі	Дозова когорта (мкг/кг)	15	30	60	90	120	200
		Медіанна передбачена AUC (мкг·год./л) ^a	14820	31850	68060	124100	245400	517000
		р-значення ^b	Середня передбачена ймовірність					
Зниження кіл-ті тромбоцитів ≥ 3 ступеня важкості 1 цикл ^c	AUC 1 цикл	0,0067	0,006	0,006	0,007	0,011	0,023	0,11
Зниження кіл-ті тромбоцитів ≥ 3 ступеня важкості всі цикли	Середнє знач. AUC	0,068	0,086	0,089	0,093	0,10	0,12	0,18
Набряк/плевральний випіт ≥ 1 ступеня важкості всі цикли	Середнє знач. AUC	0,18	0,18	0,18	0,19	0,21	0,24	0,33
НЯВЛ ≥ 3 ступеня важкості 1 цикл ^c	AUC 1 цикл	0,031	0,074	0,078	0,086	0,10	0,14	0,26
НЯВЛ ≥ 3 ступеня важкості всі цикли	Середнє знач. AUC, стать=М	0,031	0,49	0,49	0,50	0,53	0,57	0,66
НЯВЛ ≥ 3 ступені важкості всі цикли	Середнє знач. AUC, стать=Ж	0,031	0,25	0,26	0,27	0,28	0,32	0,41

Взаємозв'язок між впливом й ефективністю

5 Збільшення дози ADCx19 було вірогідно асоційоване зі збільшенням ймовірності об'єктивної відповіді ($p=0,0439$).

Збільшення впливу (AUC) ПБД-кон'югованого антитіла було вірогідно асоційоване зі збільшенням ймовірності об'єктивної відповіді ($p=0,0292$).

ВИСНОВКИ

10 Профіль ФК ПБД-кон'югованого антитіла після введення ADCx19 описували з використанням лінійної 2-компаратментної моделі.

BSA являв собою значиму коваріату об'єму розподілу.

Спостерігали достовірні позитивні кореляції між впливом ПБД-кон'югованого антитіла (AUC) і частотою НЯВЛ ≥ 3 ступеня важкості (1 цикл і всі цикли) зі зниженням кількості тромбоцитів ≥ 3 ступеня важкості в 1 циклі:

15 Частота НЯВЛ ≥ 3 ступеня важкості була вище при тривалих дозах; обмеження кількості циклів, що вводяться, дозволить контролювати частоту серйозних небажаних явищ.

Чоловіки можуть бути більше чутливими до серйозних небажаних явищ, ніж жінки.

Спостерігали значиму тенденцію між AUC і набряком або плевральним випотом ≥ 1 ступеня важкості.

20 Проміжна оцінка ефективності вказувала на достовірні взаємозв'язки доза-відповідь та вплив-відповідь для ADCx19 при введенні за графіком q3w.

Приклад 4: ефективність лікування ADCx19 у ксенотрансплантатній моделі на мишах in vivo

Підшкірна модель Ramos-e222

25 Самки мишей з важким комбінованим імунodefіцитом (Fox Chase SCID®, C.B-17/lcr-Prkdcscid, Charles River) були у віці восьми тижнів з діапазоном маси тіла (BW) від 17,5 до 25,6 г в 1 день дослідження.

30 У день імплантації пухлини клітини Ramos збирали протягом логарифмічної фази розмноження та ресуспендували у фосфатно-сольовому буфері (ФСБ). Ксенотрансплантати ініціювали шляхом підшкірної імплантації 1×10^7 клітин Ramos (0,1 мл суспензії) у правий бік кожної випробовуваної тварини, і пухлини контролювали, коли їх об'єми наближалися до цільового діапазону від 100 до 150 мм³. Пухлини вимірювали за допомогою штангенциркулів у двох вимірах, і об'єм розраховували з використанням формули:

Об'єм пухлини (мм³)= $w2 \times l/2$

де w = ширина та l = довжина пухлини в мм. Масу пухлини можна оцінити з допущенням, що 1 мг еквівалентний 1 мм³ об'єму пухлини.

Через тринадцять днів після імплантації пухлини, позначено як 1 день дослідження, тварин сортували за групами, кожна з яких складалася з десяти мишей з індивідуальними об'ємами пухлин у діапазоні від 108 до 172 мм³ і груповими середніми об'ємами пухлин 120 мм³. Усі агенти вводили внутрішньовенно (в/в) шляхом ін'єкції у хвостову вену один раз в 1 день в об'ємі дозування 0,2 мл на 20 г маси тіла (10 мл/кг) у перерахуванні на масу тіла кожної окремої тварини. Пухлини вимірювали з використанням штангенциркулів два рази на тиждень, і кожну тварину піддавали евтаназії, коли пухлина в нього досягала кінцевого об'єму 2000 мм³ або наприкінці дослідження, залежно від того, що настало раніше.

В одній групі тварин 1 мг/кг ADCx19 вводили у вигляді однократної дози в 1 день (qdx1).

У двох інших групах таку саму дозу ADCx19 вводили у вигляді 3 фракціонованих доз, тобто 3 дози по 0,33 мг/кг кожна. В одній групі дози вводили з інтервалами в 1 тиждень (qwкx3), у другій групі дози вводили з інтервалами в 4 дня (q4dx3).

Спостерігали, що в обох групах, що одержували фракціоновану дозу, розмір пухлини неухильно збільшувався з ~20 дня. Напроти, у групі, що одержувала однократну дозу в 1 день, значна маса пухлини не спостерігалася до кінця дослідження (див. Фігуру 2).

Модель інокуляції пухлинних клітин NALM-6

В-клітинний лейкоз людини NALM-6 застосовували в якості внутрішньовенної ксенотрансплантатної моделі. Культуру NALM-6 на 12 пасажі застосовували для інокуляції пухлинних клітин. Життєздатність інокульованих клітин була 90 %.

Дорослі самки мишей лінії NOG були у віці 5-8 тижнів і мали середню масу тіла 17,2 г на початку експерименту. Після 7-денного акліматизаційного періоду кожній самці миші лінії NOG в/в інокулювали 1×10^7 пухлинних клітин з пасажу in vitro (0 день).

Лікування починали на третій день після інокуляції NALM-6. Масу тіла вимірювали три рази на тиждень, й у всіх тварин щодня перевіряли загальний стан здоров'я.

Окремих мишей умертвляли та проводили розтин, якщо розвився параліч задніх кінцівок і/або маса тіла зменшилася на ≥ 20 %. Дослідження завершували на 90 день.

В одній групі тварин 1 мг/кг ADCx19 вводили у вигляді однократної дози в 1 день (qdx1).

В іншій групі таку саму дозу ADCx19 вводили у вигляді 3 фракціонованих доз, тобто 3 дози по 0,33 мг/кг кожна, що вводяться з інтервалами в 4 дня (q4dx3).

У групі, що одержувала фракціоновану дозу, до кінця дослідження спостерігали летальні випадки для деяких особин. Напроти, у групі, що одержувала однократну дозу в 1 день, летальні випадки не спостерігали до кінця дослідження (див. Фігуру 3).

Приклад 5: фармакокінетика ADCx19 у пацієнтів з ГЛЛ

ADCx19 вводили 19 пацієнтам з рецидивуючими або рефрактерними гострими лімфобластними лейкозами, що мають походження з В-клітинної лінії (В-ГЛЛ), що становлять 3 дозові когорти (15, 30 і 60 мкг/кг), використовуючи 3-тижневий цикл лікування з введенням однократної дози в 1 день.

Попередня фармакокінетична (ФК) інформація від 7 пацієнтів ($n=4$ при 15 мкг/кг; $n=2$ при 30 мкг/кг; $n=1$ при 60 мкг/кг) вказує на мінливість між пацієнтами. Для більшості пацієнтів концентрації були в області нижньої межі кількісного визначення, і параметри ФК не піддавалися визначенню. У цих пацієнтів швидкий кліренс лікарського засобу спостерігали на ранніх етапах тимчасової динаміки. У пацієнтів, які виявили CR, більше повільний кліренс, у порівнянні з іншими, був очевидним до 2 циклу лікування.

Повний протокол клінічного дослідження для 3-тижневого циклу лікування однократною дозою, що вводиться в 1 день, загальнодоступний на www.clinicaltrials.gov з унікальним ідентифікатором ClinicalTrials.gov: NCT02669264 (оновлено 21 лютого 2017 року).

Приклад 6: короткий огляд протоколу фракціонованого дозування

Показання

Пацієнти з рецидивуючим або рефрактерним гострим лімфобластним лейкозом, що походить з В-клітинної лінії (В-ГЛЛ), в яких будь-яка стандартна терапія була неефективною або які не переносять її; або для яких недоступні інші варіанти лікування.

Цілі

Основні цілі:

- Оцінити безпеку та переносимість, а також визначити максимальну переносиму дозу (МПД) ADCx19 у пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним В-ГЛЛ (1 Частина).

- Визначити рекомендовану дозу ADCx19 для 2 Частини (розширення).

- Оцінити безпеку та переносимість ADCx19 в 2 Частині (розширення) при рівні дози, рекомендованому в 1 Частині.

Додаткові цілі:

Додаткові цілі для 1 Частини та 2 Частини дослідження:

- Оцінити клінічну активність ADCx19, ґрунтуючись на відповіді пацієнта на лікування (повна відповідь [CR], CR з неповним відновленням кількості формених елементів крові [CRi], часткова відповідь [PR], прогресуюче захворювання [PD], відсутність відповіді [NR]) і на визначенні загальної частоти відповіді (ORR), тривалості відповіді (DOR), загальної виживаності (OS) та виживаності без прогресування захворювання (PFS).

- Охарактеризувати фармакокінетичний (ФК) профіль ADCx19 (загальне антитіло, співвідношення лікарського засобу й антитіла [DAR]≥0), ПБД-кон'югованого антитіла (DAR≥1) та вільної діючої групи.

- Оцінити антитіла до лікарського засобу (ADA) до ADCx19 в крові до, під час і після лікування із застосуванням ADCx19.

Оцінка ефективності

Оцінка відповіді на лікування із застосуванням ADCx19 буде заснована на зразках кісткового мозку (аспірат або біопсія, якщо аспірат не може бути отриманий). Активність ADCx19 буде оцінюватися на підставі оцінки Дослідником відповіді пацієнта на ADCx19 як CR, CRi, PR, PD або NR, визначені в даній заявці.

Оцінка ФК

Профіль ФК ADCx19 (загальне антитіло; DAR≥0), ПБД-кон'югованого антитіла (DAR≥1) та вільної діючої групи буде оцінюватися централізовано в 1 і 2 циклах. Профіль ФК буде включати визначення стандартних параметрів ФК (наприклад, максимальної концентрації [C_{макс.}], часу до досягнення C_{макс.} [T_{макс.}]). Наступні фармакодинамічні (ФД) й інші пошукові оцінки будуть виконані в різних тимчасових точках дослідження:

- Оцінка за допомогою проточної цитометрії експресії CD19 й інших CD-маркерів у моноклеарних клітинах (MNC), виділених з аспірату кісткового мозку та цільної крові (WB), ретроспективно випробуваною центральною лабораторією в зразках, отриманих до лікування ADCx19.

- Рівень ADA до ADCx19 у сироватці до, під час і після лікування із застосуванням ADCx19.

- Аналіз периферичних популяцій БКК й експресії панелі CD-маркерів (наприклад, CD19, CD20, CD21, CD22) у цільній крові до, під час і після лікування із застосуванням ADCx19 (1 і 2 цикли) за допомогою проточної цитометрії.

- Сироваткові концентрації ADCx19 і вільної діючої групи, інтервал QTc.

- Вимір мінімального залишкового захворювання (M33) у кістковому мозку за допомогою проточної цитометрії.

Оцінка безпеки

Безпека буде оцінюватися на підставі НЯ, серйозних НЯ (СНЯ), припинення лікування через НЯ, ОДТ (визначеної у даній заявці), вимірювань цитокінів у сироватці, періодичних записів електрокардіограми (ЕКГ) з 12 відведеннями, фізичних обстежень, вимірювань життєво важливих функцій, показника загального стану за шкалою ECOG, гематології, біохімії, коагуляційної панелі, тесту на вагітність (для жінок, здатних до дітородіння) та результатів аналізу сечі. Небажані явища будуть класифіковані відповідно до СТCAE, версія 4.0 (v4.03, опубліковано 14 червня 2010 р.; публікація NIH № 09-5410).

Дозування продукту та спосіб введення

ADCx19 являє собою стерильний склад, що містить ПБД-кон'юговане гуманізоване моноклональне антитіло IgG1 (DAR≥1), гуманізоване моноклональне антитіло IgG1 (DAR=0) і SG3249. Він забезпечений у вигляді заздалегідь виготовленого складу в одноразових скляних флаконах об'ємом 10 мл, що містять приблизно 16 мг ADCx19 на флакон (об'єм, що доставляється 3,2 мл, з додатковим перепоповненням 0,3 мл при 5 мг/мл).

Пацієнти одержать 1-годинну внутрішньовенну (в/в) інфузію ADCx19 в 1 день 1 циклу. Якщо ADCx19 добре переноситься після першої інфузії, то для цього пацієнта тривалість інфузії може бути скорочена до 30 хвилин для наступних циклів на розсуд Дослідника.

Графік введення досліджуваного продукту представлений далі:

Пацієнти одержать ADCx19 (щотижня [QW]) в 1, 8 і 15 дні кожного 3-тижневого (21-денного) циклу лікування.

Пацієнт буде дотримуватися того самого графіка лікування протягом всього дослідження.

Як тільки пацієнт досягне CR/CRi, частота або доза можуть бути скореговані DESC на підставі нових даних з безпеки, ефективності та профілю ФК.

У дослідженні буде проводитися безперервний контроль нових даних з безпеки, ефективності та/або профілю ФК, і DESC визначить доцільність підтримки графіка QW, повернення до графіка один раз кожні 3 тижні (Q3W) або випробування інших схем дозування.

Дизайн підвищення дози

Підвищення дози (1 Частина) буде проводитися за схемою 3+3. Первинна доза ADCx19 складе 15 мкг/кг (1 рівень дози), а найвища припустима доза складе 600 мкг/кг.

Період спостереження за ОДТ для підвищення дози складе 1 цикл. Пацієнтів будуть зараховувати послідовно для кожного рівня дози.

Для кожного рівня дози, якщо жоден з перших 3 пацієнтів при цьому рівні не відчуває ОДТ, нові пацієнти можуть бути зараховані при наступному більшому рівні дози. Якщо 1 із 3 пацієнтів відчуває ОДТ, то 3 додаткових пацієнтів повинні одержати лікування при цьому самому рівні дози. Якщо жоден із 3 додаткових пацієнтів при такому рівні дози не відчуває ОДТ, нові пацієнти можуть бути зараховані при наступному більшому рівні дози. Однак, якщо 1 або більше з 3 додаткових пацієнтів відчуває ОДТ, то додаткові пацієнти не повинні починати лікування при цьому рівні дози, й доза, що передуює, визначається як МПД. Таким чином, МПД визначається як найвищий рівень дози, при якому жоден з перших 3 пацієнтів, що одержали лікування, не відчуває ОДТ або не більше ніж 1 із перших 6 пацієнтів, що одержали лікування, відчуває ОДТ.

Під час 1 Частини Керівний комітет з підвищення дози (DESC) може розширити зарахування при дозах нижче поточного рівня дози як частину способу підвищення дози. Додаткові пацієнти можуть бути додані тільки при більшому низькому рівні дози за умови, що щонайменше 1 пацієнт досяг PR (або кращої відповіді). В цілому не більше 10 пацієнтів можуть одержувати лікування при будь-якому рівні дози, за винятком випадку, коли ≥ 3 з 10 пацієнтів досягли PR або кращої відповіді.

Під час розширення когорти встановленої дози пацієнти будуть перебувати під спостереженням для оцінки безпеки із застосуванням тих самих критеріїв ОДТ, які застосовували протягом підвищення дози. Якщо протягом періоду лікування $>30\%$ пацієнтів відчувають явища, пов'язані з безпекою, які відповідали б критеріям, які визначають ОДТ у фазі підвищення дози дослідження, зарахування в розширену (і) когорту(и) може бути припинене, а дані дослідження вивчені для визначення того, чи необхідно оцінити додаткове спостереження або іншу дію (наприклад, інші рівні дози) перед подальшим зарахуванням.

Приклад 7: короткий огляд досліджень безпеки й ефективності лікування ADCx19

Дизайн дослідження

Відкрите багатоцентрове дослідження фази I з підвищенням дози (1 частина) і розширенням когорти встановленої дози (2 частина) у пацієнтів з R/R В-ГЛЛ, проведене в США.

В 1 частині пацієнтам призначають лікування відповідно до дизайну підвищення дози 3+3 для визначення максимальної переносної дози (МПД). Первинна доза ADCx19 становила 15 мкг/кг (1 рівень дози). ADCx19 вводять внутрішньовенно в 1 день кожного 21-денного циклу для пацієнтів, яких лікують кожні 3 тижні, і в 1, 8 і 15 дні для пацієнтів, яким призначена щотижнева схема дозування.

В 2 частині додатково будуть оцінювати безпеку, переносимість, ФК і клінічну активність ADCx19 в дозі, рекомендованій в 1 частині. Повна відповідь визначається як досягнення кожного з наступних:

- Формула кісткового мозку, що показує $\leq 5\%$ бластних клітин
- Абсолютна кількість нейтрофілів $\geq 1,0(109)/л$ і кількість тромбоцитів $\geq 100 \times 10^9/л$
- Відсутність екстрамедулярного захворювання
- Пацієнт не залежить від переливань червоних клітин крові.

Основні критерії включення пацієнтів	Основні критерії виключення пацієнтів
Пацієнти у віці від 12 років і більше з R/R В-ГЛЛ, в яких будь-яка стандартна терапія була неефективною або які не переносять її; або для яких недоступні інші варіанти лікування	Відомий активний лейкоз або лейкоз/лімфома Беркітта центральної нервової системи
Показник загального стану за шкалою ECOG від 0 до 2	Аутологічна або алогенна трансплантація протягом 60 днів до скринінгу або активне захворювання "трансплантат проти хазяїна"
Кількість білих клітин крові <15000 клітин/мкл до 1 дня	Велике хірургічне втручання, хіміотерапія, системна терапія або променева терапія протягом 14 днів до 1 дня лікування
	Активне аутоімунне захворювання

РЕЗУЛЬТАТИ

Характеристики пацієнтів

Станом на 30 жовтня 2017 року 29 пацієнтів (18 чоловіків, 11 жінок) з В-ГЛЛ одержали лікування ADCx19.

Медіана попередніх видів хіміотерапії, які одержали пацієнти, склала 2 (хв., макс.) (1, 12). Одинадцять (37,9 %) пацієнтів раніше перенесли трансплантацію алогенних стовбурних клітин. Обмежуючу дозу токсичність (ОДТ) не спостерігали до найвищої оцінюваної дози 150 мкг/кг один раз кожні 3 тижні (q3w). Когорти, які одержали лікування зовсім недавно, одержували ADCx19 в дозі 50 мкг/кг один раз на тиждень.

Дані ФК

Дані ФК показують, що концентрації ПБД-кон'югованого антитіла та загального антитіла нижче кількісно вимірних рівнів 5,0 і 20 нг/л, відповідно, задовго до закінчення 21-денного циклу лікування (див. Фігуру 4). Концентрації димеру ПБД були в значній мірі нижче вимірних рівнів протягом всієї тимчасової динаміки, що виправдовує перехід на щотижневе дозування.

Дані з безпеки

Не спостерігали ОДТ. 28/29 (96,6 %) пацієнтів повідомили про небажані явища, що виникли після початку лікування (НЯВЛ), при цьому в цілому було 265 НЯВЛ. Дванадцять (41,4 %) пацієнтів повідомили про небажані явища, які, як вважається, можливо або ймовірно пов'язані з ADCx19. Найпоширенішими НЯВЛ були:

- Нудота (n=9)
- Втома (n=7)
- Фебрильна нейтропенія (n=7)
- Головний біль (n=7).

НЯВЛ ≥ 3 ступеня важкості були зареєстровані в 24/29 (82,8 %) пацієнтів, найпоширенішими з них були фебрильна нейтропенія (n=7) та зниження кількості нейтрофілів (n=4) (див. таблицю нижче).

Два пацієнти відчували НЯВЛ з летальними випадками (інфекція легенів і сепсис), обидва з дозової групи 120 мкг/кг q3w. Чотири пацієнти випробували НЯВЛ, які призвели до відстрочки або зменшення дози, але жодне НЯВЛ не призвело до скасування лікування. Випадки печіночної токсичності були зареєстровані в 7 пацієнтів, які призвели до відстрочки дози в 1 пацієнта (внаслідок гіпербілірубінемії). Чотири пацієнти відчули явища печіночної токсичності 3 ступеня важкості, у тому числі протягом 1 циклу; всі вони були зворотними (медіана [діапазон] тривалості: 11,5 [5-36] днів) і не були пов'язані з вено-оклюзійною хворобою. Мали місце 3 реакції, пов'язані з інфузією, включаючи по 1 випадку реакції, пов'язаної з інфузією, 2 ступеня важкості та синдрому вивільнення цитокінів, а також 1 випадок тахікардії 1 ступеня важкості.

МПД ще не була досягнута.

НЯВЛ ≥ 3 ступеня важкості, представлені за переважним терміном (набір даних для аналізу безпеки; доза в мкг/кг):

НЯВЛ (≥ 3 ступеня важкості)	q3w						qw	Всього (N=29)
	15 (n=5)	30 (n=7)	60 (n=3)	90 (n=4)	120 (n=5)	150 (n=4)	50 (n=1)	
НЯВЛ ≥ 3 ступеня важкості, про яких повідомили ≥ 10 % пацієнтів, n (%)	5 (100)	4 (57,1)	3 (100)	3 (75,0)	5 (100)	4 (100)	0	24 (82,8)
Фебрильна нейтропенія	0	1 (14,3)	1 (33,3)	2 (50,0)	1 (20,0)	2 (50,0)	0	7 (24,1)
Зниження кількості нейтрофілів	1 (20,0)	2 (28,6)	0	0	1 (20,0)	0	0	4 (13,8)
Біль в області живота	0	1 (14,3)	0	1 (25,0)	0	1 (25,0)	0	3 (10,3)
Бактеремія	0	0	0	2 (50,0)	1 (20,0)	0	0	3 (10,3)
Інфекція легенів	0	1 (14,3)	1 (33,3)	0	1 (20,0)	0	0	3 (10,3)
Сепсис	0	2 (28,6)	0	0	1 (20,0)	0	0	3 (10,3)

Дані з ефективності

Два пацієнти досягли повної відповіді без мінімального залишкового захворювання (M33) при дозі 30 мкг/кг і 120 мкг/кг q3w після 5 і 2 циклів лікування, відповідно.

Обидва пацієнти з відповідями раніше одержували блінатумомаб.

5 Третій пацієнт досяг повної відповіді з позитивним M33 при дозі 150 мкг/кг q3w.

Четвертий пацієнт досяг повної відповіді кісткового мозку з неповною відповіддю за кількістю формених елементів крові та прогресуванням екстрамедулярного захворювання при дозі 150 мкг/кг q3w.

Висновки

10 В даному дослідженні I фази у пацієнтів із R/R В-ГЛЛ ADCx19 в якості єдиного агента добре переносився без ОДТ і показав 2 M33-негативні повні ремісії у популяції, що одержала інтенсивне попереднє лікування.

Підвищення дози буде продовжено, щоб встановити МПД для щотижневої схеми.

15 Фаза розширення когорти для встановленої дози в другій частині дослідження запланована для подальшої оцінки переносимості, безпеки, ФК й активності ADCx19.

Перелік послідовностей

<110> ADC Therapeutics SA
MedImmune Limited

<120> СХЕМИ ДОЗУВАННЯ ДЛЯ ВВЕДЕННЯ ADC ДО СЕ19

<130> RKA/LP7380017

<150> 1709440.0
<151> 2017-06-14

<150> 1709444.2
<151> 2017-06-14

<150> 1710495.1
<151> 2017-06-30

<150> 1710494.4
<151> 2017-06-30

<150> 1720542.8
<151> 2017-12-08

<150> 1720543.6
<151> 2017-12-08

<150> 1802679.9
<151> 2018-02-20

<150> 1808473.1
<151> 2018-05-23

<160> 18

<170> PatentIn, версія 3.5

<210> 1
<211> 119
<212> БІЛЮК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> VH RB4v1.0

<400> 1

Gln Val Gln Leu Val Gln Pro Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Asn
20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Asn Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

[illegible]

```
<210> 2
<211> 119
<212> БІЛОК
<213> Штучна послідовність
```

<220>
<223> VH RB4v1.2

<400> 2

Gln Val Gln Leu Val Gln Pro Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Asn
20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Asn Phe
50 55 60

Gln Gly Lys Ala Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Val Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ser Asn Pro Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser
115

```
<210> 3
<211> 121
<212> БІЛОК
<213> Штучна послідовність
```

<220>
<223> VH B43

<400> 3

Gln Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Ser Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
115 120

<210> 4

<211> 123

<212> БІЛІСК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> VH HD37

<400> 4

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser
115 120

<210> 5
<211> 120
<212> БІЛЮК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> VH 4G7

<400> 5

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Ile Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg Val Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser
115 120

<210> 6
<211> 119
<212> БІЛЮК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> VH FMC63

<400> 6

Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr
20 25 30

Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser
115

<210> 7

<211> 104

<212> БІЛОК

<213> Штучна послідовність

<120>

<123> VK RB4v1.0

<400> 7

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Gly Val Asn Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Arg Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Pro Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Gly Ser Tyr Thr Phe Gly

85

90

95

Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100

<210> 8

<211> 104

<212> БІЛОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> VK RB4v1.2

<400> 8

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Gly Val Asn Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Arg Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Pro Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Gly Ser Tyr Thr Phe Gly
85 90 95

Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100

<210> 9

<211> 111

<212> БІЛОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> VK B43

<400> 9

Glu Leu Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro

35	40	45
Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro		
50	55	60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His		
65	70	75
Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr		
	85	90
Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
100	105	110

<210> 10
 <211> 111
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> VK HD37

<400> 10

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Thr Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly	
1	15
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp	
20	30
Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro	
35	45
Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro	
50	60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His	
65	75
Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr	
	85
Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys	
100	110

<210> 11
 <211> 112
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> VK 4G7

<400> 11

Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Ala Pro Ser Ile Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Arg Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His
85 90 95

Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 12

<211> 107

<212> БІЛОК

<213> штучна послідовність

<220>

<223> VK FMC63

<400> 12

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr
100 105

<210> 13
<211> 449
<212> БІЛОК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> RB4v1.2-HC

<400> 13

Gln Val Gln Leu Val Gln Pro Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Asn
20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Asn Phe
50 55 60

Gln Gly Lys Ala Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Val Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ser Asn Pro Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195	200	205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp		
210	215	220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly		
225	230	235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile		
	245	250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu		
	260	265 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His		
	275	280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg		
	290	295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys		
305	310	315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu		
	325	330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr		
	340	345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu		
	355	360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp		
	370	375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val		
385	390	395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp		
	405	410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His		
	420	425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro		
	435	440 445

Gly

<210> 14
 <211> 211
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> RB4v1.2-LC

<400> 14

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Gly Val Asn Tyr Met
 20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Arg Arg Trp Ile Tyr
 35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Pro Glu
 65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Gly Ser Tyr Thr Phe Gly
 85 90 95

Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
 100 105 110

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
 115 120 125

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
 130 135 140

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
 145 150 155 160

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
 165 170 175

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
 180 185 190

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
 195 200 205

Gly Glu Cys
 210

<210> 15
 <211> 121
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Послідовність VH

<400> 15

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 16
 <211> 108
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Послідовність VL

<400> 16

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser
 20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 17

<211> 451

<212> БІЛОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність важкого ланцюга

<400> 17

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly
100 105 110

Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala
				165					170					175	
Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val
			180					185					190		
Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His
			195				200					205			
Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ala	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys
	210					215					220				
Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly
225					230					235					240
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met
				245					250					255	
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His
			260					265					270		
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val
	275						280					285			
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr
	290					295					300				
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
305					310					315					320
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile
				325					330					335	
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val
			340					345					350		
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser
			355				360					365			
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu
			370			375					380				
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro
385					390					395					400
Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val
				405					410					415	

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 18

<211> 213

<212> БІЛОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність легкого ланцюга

<400> 18

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile
20 25 30

His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

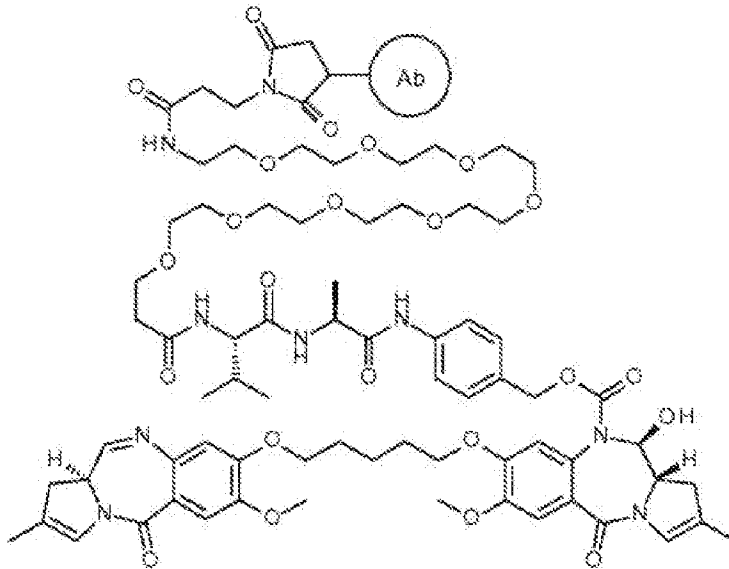
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 1. Спосіб лікування лімфоми в суб'єкта, причому зазначений спосіб включає введення суб'єкту CD19-ADC (кон'югата антитіло-лікарський засіб), при цьому зазначений CD19-ADC вводять суб'єкту в схемі дозування, що містить декілька циклів лікування, при цьому початкову дозу CD19-ADC вводять у першому та другому циклах лікування, а зменшену дозу CD19-ADC вводять у третьому та будь-яких наступних циклах лікування;
- 10 при цьому зазначений CD19-ADC має хімічну структуру:



де Ab являє собою CD19 антитіло, що містить домен VH, що має послідовність SEQ ID NO: 2, і домен VL, що має послідовність SEQ ID NO: 8, і відношення лікарський засіб до антитіла (DAR) становить від 1 до 8.

- 15 2. Спосіб за п. 1, який характеризується тим, що лімфома являє собою неходжкінську лімфому, що походить з В-клітинної лінії.
3. Спосіб за будь-яким із пп. 1-2, який характеризується тим, що Ab містить важкий ланцюг, що має послідовність SEQ ID NO: 13, і легкий ланцюг, що має послідовність SEQ ID NO: 14.
4. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який характеризується тим, що зазначену початкову дозу зменшують не більше одного разу протягом зазначеної схеми дозування.
- 20 5. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який характеризується тим, що зазначена початкова доза становить щонайменше 120 мкг/кг, наприклад приблизно 120 мкг/кг, або становить щонайменше 150 мкг/кг, наприклад приблизно 150 мкг/кг, або який характеризується тим, що зазначена початкова доза становить щонайменше 200 мкг/кг, наприклад приблизно 200 мкг/кг.
- 25 6. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який характеризується тим, що зазначена зменшена доза становить приблизно 50 % від зазначеної початкової дози.

7. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який характеризується тим, що зазначена зменшена доза становить приблизно 60 мкг/кг, або який характеризується тим, що зазначена зменшена доза становить від приблизно 70 до 80 мкг/кг, наприклад приблизно 75 мкг/кг.
8. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який характеризується тим, що кожний цикл лікування становить 3 тижні.
9. Спосіб за п. 1, який характеризується тим, що від приблизно 140 до 160 мкг/кг CD19-ADC вводять у першому та другому 3-тижневих циклах лікування, а потім від 70 до 80 мкг/кг у третьому та наступному 3-тижневих циклах лікування, починаючи через 3 тижні після другого циклу лікування.
10. Спосіб за п. 1, який характеризується тим, що приблизно 150 мкг/кг CD19-ADC вводять у першому та другому 3-тижневих циклах лікування, а потім 75 мкг/кг у третьому та наступному 3-тижневих циклах лікування, починаючи через 3 тижні після другого циклу лікування.
11. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який характеризується тим, що зазначений CD19-ADC вводять у вигляді однократної дози.
12. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який характеризується тим, що зазначену дозу CD19-ADC вводять в 1 день циклу лікування.
13. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який характеризується тим, що лімфома характеризується присутністю новоутворення, що містить CD19+ve клітини.
14. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який характеризується тим, що лімфома діагностована в зазначеного суб'єкта до початку лікування із застосуванням зазначеного CD19-ADC.
15. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який характеризується тим, що зазначений спосіб включає етап відбору суб'єкта для лікування на підставі експресії CD19, зокрема, який характеризується тим, що суб'єкта відбирають, якщо щонайменше 5 % клітин новоутворення експресують CD19.
16. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який характеризується тим, що лімфома являє собою неходжкінську лімфому, таку як дифузійна великоклітинна В-клітинна лімфома (DLBCL), фолікулярна лімфома (FL), лімфома з клітин мантийної зони (MCL), хронічна лімфоцитарна лімфома (ХЛЛ), макроглобулінемія Вальденстрема та В-клітинна лімфома з клітин крайової зони (MZBL), або який характеризується тим, що лімфома являє собою неходжкінську лімфому, що походить з В-клітинної лінії (В-НХЛ).
17. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який характеризується тим, що лімфома є резистентною, рецидивуючою або рефрактерною.
18. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який характеризується тим, що зазначений суб'єкт являє собою людину.
19. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який характеризується тим, що зазначений CD19-ADC вводять внутрішньовенно.
20. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який також включає введення хіміотерапевтичного агента в комбінації із зазначеним CD19-ADC.
21. Спосіб за п. 20, який характеризується тим, що зазначений хіміотерапевтичний агент являє собою інгібітор контрольної точки.
22. Спосіб за п. 20, який характеризується тим, що зазначений хіміотерапевтичний агент являє собою ібрутиніб, при цьому необов'язково ібрутиніб вводять одночасно із зазначеним CD19-ADC, й/або який характеризується тим, що ібрутиніб вводять у схемі дозування одна доза на добу (QD), при цьому необов'язково зазначена доза ібрутинібу, що вводиться, становить приблизно 560, 420 або 280 мг/добу, зокрема, який характеризується тим, що зазначена доза ібрутинібу, що вводиться, становить приблизно 560 мг/добу.
23. Спосіб за п. 22, який характеризується тим, що зазначена доза CD19-ADC становить приблизно 60 мкг/кг, приблизно 90 мкг/кг, приблизно 120 мкг/кг або приблизно 150 мкг/кг, й/або який характеризується тим, що зазначене введення ібрутинібу триває після завершення лікування CD19-ADC, й/або який характеризується тим, що зазначений CD19-ADC вводять суб'єкту протягом двох додаткових 3-тижневих циклів лікування, зокрема, який характеризується тим, що зазначені два додаткові цикли лікування CD19-ADC вводять, якщо суб'єкт не досяг CR протягом 3 місяців після завершення двох первинних 3-тижневих циклів лікування.
24. Спосіб за п. 20, який характеризується тим, що зазначений хіміотерапевтичний агент являє собою дурвалумаб.
25. Спосіб за п. 24, який характеризується тим, що дурвалумаб вводять одночасно із зазначеним CD19-ADC; й/або який характеризується тим, що дурвалумаб вводять у схемі дозування одна доза кожні 3 тижні (Q3W), при цьому необов'язково зазначена доза

дурвалумабу становить приблизно 1500 мг; і/або при цьому зазначена доза CD19-ADC становить приблизно 90 мкг/кг, приблизно 120 мкг/кг або приблизно 150 мкг/кг; при цьому необов'язково зазначене введення дурвалумабу триває після завершення лікування CD19-ADC, зокрема, який характеризується тим, що після завершення лікування CD19-ADC дурвалумаб

5 вводять у схемі дозування одна доза кожні 4 тижні (Q4W).

26. Спосіб за будь-яким із пп. 24-25, який характеризується тим, що зазначений CD19-ADC вводять суб'єкту протягом двох додаткових 3-тижневих циклів лікування, зокрема, який характеризується тим, що зазначені два додаткові цикли лікування CD19-ADC вводять, якщо зазначений суб'єкт не досяг CR протягом 3 місяців після завершення двох первинних 3-

10 3-тижневих циклів лікування.

27. Спосіб за п. 20, який характеризується тим, що зазначений хіміотерапевтичний агент являє собою ритуксимаб.

28. Спосіб за п. 27, який характеризується тим, що ритуксимаб вводять одночасно із зазначеним CD19-ADC; й/або який характеризується тим, що ритуксимаб вводять у схемі дозування одна

15 доза кожні 3 тижні (Q3W); при цьому необов'язково зазначена доза ритуксимабу, що вводиться, становить приблизно 375 мг/м²; й/або який характеризується тим, що зазначена доза CD19-ADC становить приблизно 90 мкг/кг, приблизно 120 мкг/кг або приблизно 150 мкг/кг.

29. Спосіб за п. 20, який характеризується тим, що зазначений хіміотерапевтичний агент являє собою цитарабін.

20 30. Спосіб за п. 29, який характеризується тим, що цитарабін вводять одночасно із зазначеним CD19-ADC.

31. Спосіб за будь-яким із пп. 29 або 30, який характеризується тим, що зазначений CD19-ADC вводять в 2 день кожного циклу лікування однією дозою кожні 3 тижні (Q3W); й/або який характеризується тим, що цитарабін вводять у схемі дозування Q3W, й/або який

25 характеризується тим, що цитарабін вводять у вигляді 5 часткових доз, розподілених за однією частковою дозою на день, з 1 по 5 день кожного циклу й/або який характеризується тим, що кожна часткова доза цитарабіну становить приблизно 100 мг/м², приблизно 200 мг/м², приблизно 300 мг/м² або приблизно 400 мг/м².

32. Спосіб за будь-яким із пп. 20-31, який характеризується тим, що суб'єкт має або

30 підозрюється, що він має або був ідентифікований як схильний до ризику, або в нього діагностована неходжкінська лімфома, така як дифузійна великоклітинна В-клітинна лімфома (DLBCL), фолікулярна лімфома (FL) або лімфома з клітин мантиї (MCL); зокрема, який характеризується тим, що зазначений суб'єкт має або підозрюється, що він має або був ідентифікований як схильний до ризику, або в нього діагностована неходжкінська лімфома, така

35 як дифузійна великоклітинна В-клітинна лімфома (DLBCL).

33. Спосіб за будь-яким із пп. 29-32, який характеризується тим, що цитарабін вводять в додатковій комбінації з ритуксимабом.

34. Спосіб за п. 20 або 21, який характеризується тим, що зазначений хіміотерапевтичний агент вводять суб'єкту до, одночасно або після зазначеного CD19-ADC.

40 35. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який характеризується тим, що зазначений CD19-ADC вводять в комбінації зі стероїдом, при цьому необов'язково першу дозу стероїду вводять у той самий день, що і зазначений ADC, зокрема першу дозу стероїду вводять щонайменше за 2 години до зазначеного ADC.

36. Спосіб за п. 35, який характеризується тим, що другу дозу стероїду вводять наступного дня

45 після зазначеного ADC.

37. Спосіб за п. 35, який характеризується тим, що першу дозу стероїду вводять за день до зазначеного ADC, при цьому необов'язково другу дозу стероїду вводять у той самий день, що і зазначений ADC, при цьому необов'язково другу дозу стероїду вводять щонайменше за 2 години до зазначеного ADC, зокрема, який характеризується тим, що третю дозу стероїду

50 вводять наступного дня після зазначеного ADC.

38. Спосіб за будь-яким із пп. 35-36, який характеризується тим, що зазначений стероїд або дози стероїду вводять тільки в комбінації з першим введенням ADC у кожному циклі лікування.

39. Спосіб за будь-яким із пп. 35-38, який характеризується тим, що зазначений стероїд вводять перорально.

55 40. Спосіб за будь-яким із пп. 35-39, який характеризується тим, що кожна доза стероїду становить 8 мг або тим, що кожна доза стероїду становить 16 мг.

41. Спосіб за будь-яким із пп. 35-40, який характеризується тим, що кожен дозу стероїду вводять у вигляді двох рівних часткових доз, при цьому необов'язково кожна часткова доза становить 4 або 8 мг.

42. Спосіб за будь-яким із пп. 35-41, який характеризується тим, що зазначений стероїд являє собою дексаметазон, зокрема, який характеризується тим, що 4 або 8 мг дексаметазону вводять перорально два рази на добу: (i) за день до введення ADC на 1 тижні, в 1 день циклу лікування, (ii) в день введення ADC на 1 тижні, в 1 день циклу лікування, і (iii) наступного дня після введення ADC на 1 тижні, в 1 день циклу лікування; або який характеризується тим, що 4 або 8 мг дексаметазону вводять перорально два рази на добу: (i) в день введення ADC на 1 тижні, в 1 день циклу лікування, і (ii) наступного дня після введення ADC на 1 тижні, в 1 день циклу лікування.

43. Спосіб за п. 42, який характеризується тим, що дексаметазон вводять в день введення зазначеного ADC щонайменше за дві години до зазначеного ADC.

44. Спосіб за п. 42, який характеризується тим, що дексаметазон вводять тільки в комбінації з першим введенням ADC у кожному циклі лікування.

SEQ ID NO. 1 (R84v1.0 VH):

QVQLVQPGAIEVVKPGASVKLSCKTSGYTFTSNWMHWVKQRPGQGLEWIGIEDPSDSYTN
YNQNFQKGAKLTVDKSTSTAYMEVSSLRSDDTAVYYCARGSNPYYYAMDYWGQGTSTVTV
S

SEQ ID NO. 2 (R84v1.2 VH):

QVQLVQPGAIEVVKPGASVKLSCKTSGYTFTSNWMHWVKQAPGQGLEWIGIEDPSDSYTN
YNQNFQKGAKLTVDKSTSTAYMEVSSLRSDDTAVYYCARGSNPYYYAMDYWGQGTSTVTV
S

SEQ ID NO. 3 (B43 VH):

QVQLLESQAEIVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPGQGLEWIGQIWPQGGDTN
YNGKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLRSEDSAVYSCARRETTTVGRYYYAMDYWGQGT
TVT

SEQ ID NO. 4 (HD37 VH):

QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPGQGLEWIGQIWPQGGDT
NYNGKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRETTTVGRYYYAMDYWGQGT
TSVTVS

SEQ ID NO. 5 (4G7 VH):

EVQLQQSGPELIKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDGTY
NEKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARGTYYYGSRVFDYWGQGTTLTVS

SEQ ID NO. 6 (FMC63 VH):

EVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYN
SALKSRLTIKDNKSQVFLKMNSLQTDOTAIIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSTVTVS

SEQ ID NO. 7 (R84v1.0 VK):

EIVLTQSPAIMSASPGERVTMTCSASSGVNYMHWYQQKPGTSPRRWIYDTSKLASGVPAR
FSGSGSGTSYSLTISSEPEDAATYYCHQRGSYTFGGGTKLEIK

Fig. 1A

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

EIVLTQSPAIMEASPGERVMTCSASSGVNYMHWWYQQKPGTSPRRWIYDTSKLAGVPAR
FSGSGSGTSYSLTISSEMEPEDAATYYCHQSGSYTFGGGKLEIK

SEQ ID NO. 9 (B43 VK):

ELVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDDYDGD SYLNWYQQIPGQPPKLLIYDASNLVSGI
PPRFSGSGSGTDFTLNHPVEKVDAAATYHCQOSTEDPWTFGGGKLEIK

SEQ ID NO. 10 (HD37 VK):

DILLTQTPASLAVSLGQRATISCKASQSVDDYDGD SYLNWYQQIPGQPPKLLIYDASNLVSGIP
PRFSGSGSGTDFTLNHPVEKVDAAATYHCQOSTEDPWTFGGGKLEIK

SEQ ID NO. 11 (4G7 VK):

DIVMTQAAPSIPTVPGESVSISSCRSSKSLNSNGNTYLYWFLQRPQSPOLLIYRMSNLASG
VPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPFTFGAGTKLEIK

SEQ ID NO. 12 (FMC63 VK):

DIOMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRF
SGSGSGTDYSLTISNLEQEDIAATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEIT

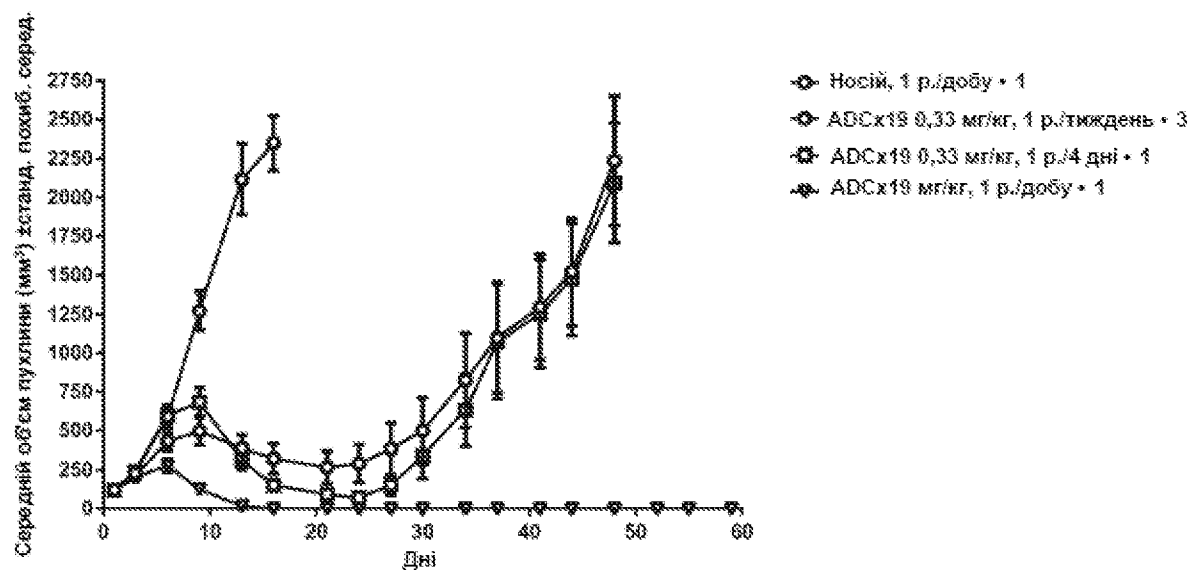
SEQ ID NO. 13 (RB4v1.2-HC):

QVQLVQPGAIEVVKPGASVKLSCKTSGYTFTSNWMHWVKQAPGGGLEWIGEIDPSDSYTN
YNQNFQGGKAKLTVDKSTSTAYMEVSSLRSDDTAVYYCARGSNPYYYAMDYWGQGTSTVTV
SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG

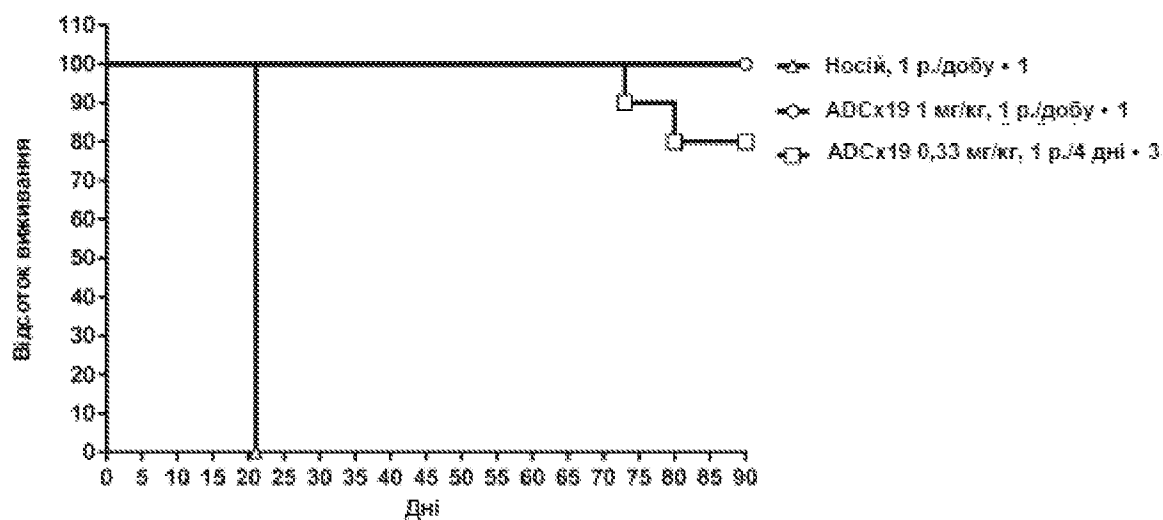
SEQ ID NO. 14 (RB4v1.2-LC):

EIVLTQSPAIMEASPGERVMTCSASSGVNYMHWWYQQKPGTSPRRWIYDTSKLAGVPAR
FSGSGSGTSYSLTISSEMEPEDAATYYCHQSGSYTFGGGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL
KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKAD
YEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

Φir. 1B



Фіг. 2



Фіг. 3

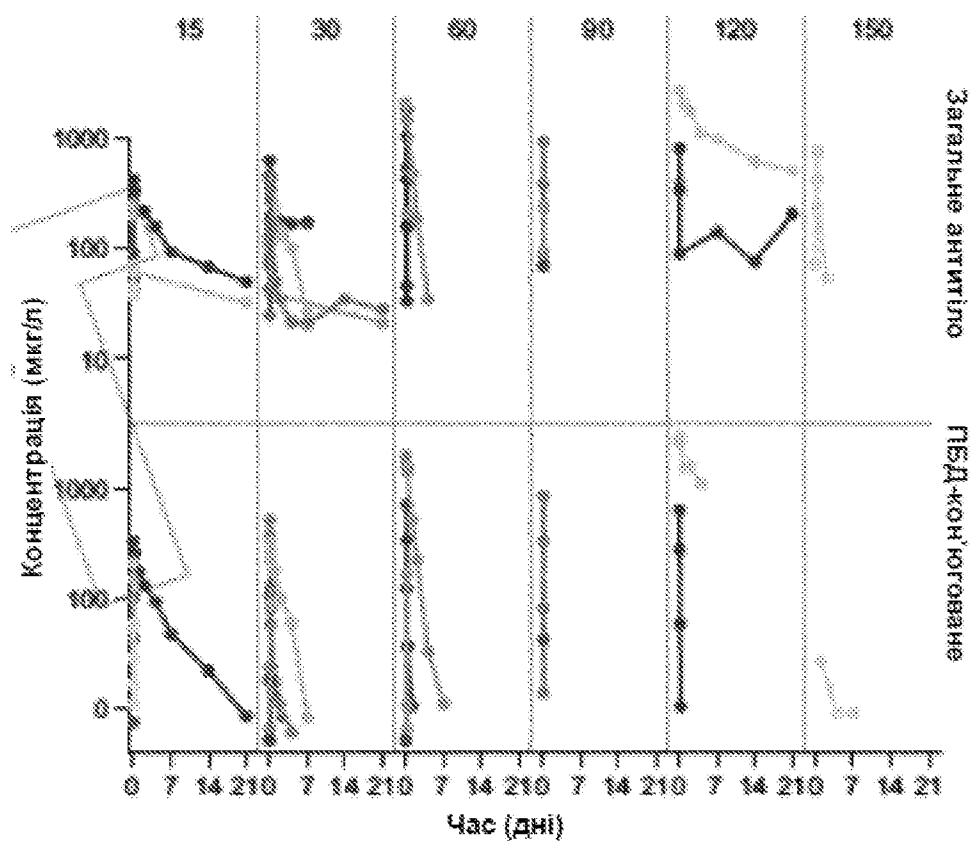


Fig. 4