

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202090939 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.07.20

(22) Дата подачи заявки
2018.10.11

(51) Int. Cl. *A61K 39/00* (2006.01)
A61K 39/39 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
C07K 14/705 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
G01N 33/574 (2006.01)

(54) МОДУЛЯЦИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА С ПОМОЩЬЮ КОНЬЮГАТОВ АНТИТЕЛО-ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

(31) 62/572,345; 62/576,017; 62/657,511

(32) 2017.10.13; 2017.10.23; 2018.04.13

(33) US

(86) PCT/US2018/055388

(87) WO 2019/075188 2019.04.18

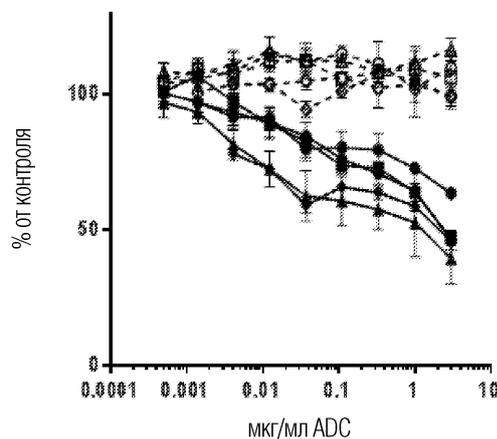
(71) Заявитель:
СИЭТЛ ДЖЕНЕТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Хейзер Райан, Гардай Шира, Тафт
Дэвид, Огден Кэрол Энн (US)

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

(57) Изобретение относится к способам и композициям для модуляции иммунного ответа у субъекта, такой как уменьшение активности CD30⁺ регуляторных Т-клеток и увеличение отношения CD8⁺ Т-клеток к CD30⁺ регуляторным Т-клеткам путем введения конъюгатов антитело-лекарственное средство, которые связываются с CD30. Изобретение также относится к готовым изделиям или наборам, содержащим указанные конъюгаты антитело-лекарственное средство, которые связываются с CD30, для модуляции иммунного ответа.

Общее количество iTreg



- ◆ Донор 1-BV
- ◆ Донор 2-BV
- ◆ Донор 3-BV
- ◆ Донор 4-BV
- ◆ Донор 5-BV
- ◆ Донор 1-IgG MMAE
- ◆ Донор 2-IgG MMAE
- ◆ Донор 3-IgG MMAE
- ◆ Донор 4-IgG MMAE
- ◆ Донор 5-IgG MMAE

A1

202090939

202090939

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-562125EA/061

МОДУЛЯЦИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА С ПОМОЩЬЮ КОНЬЮГАТОВ АНТИТЕЛО-ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/572345, поданной 13 октября 2017 года, предварительной заявке на патент США № 62/576017, поданной 23 октября 2017 года, и предварительной заявке на патент США № 62/657511, поданной в 13 апреля 2018 года, содержание каждой из которых включено в настоящее описание всей своей полноте в виде ссылки.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ СПИСКА ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ В ТЕКСТОВОМ ФАЙЛЕ ASCII

[0002] Содержание следующего представления в текстовом файле ASCII полностью включено в настоящее описание в виде ссылки: машиночитаемая форма (CRF) списка последовательностей (имя файла: 761682000140SEQLIST.TXT, дата записи: 8 октября 2018 года, размер: 6 КБ).

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0003] Настоящее изобретение относится к конъюгатам анти-CD30 антитело-лекарственное средство и способам их применения для модуляции иммунного ответа для лечения рака у субъекта.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0004] CD30 является мембранным гликопротеином с молекулярной массой 120 килодальтон (Froese et al., 1987, J. Immunol. 139:2081-87) и членом суперсемейства рецепторов TNF, который, как было показано, является маркером злокачественных клеток лимфомы Ходжкина и анапластической крупноклеточной лимфомы (ALCL), подмножества неходжкинских лимфом (NHL) (Dürkop et al., 1992, Cell 88:421-427). Высокий уровень экспрессии CD30 обнаружен на клеточной поверхности всех ходжкинских лимфом и большинства ALCL (Josimovic-Alasevic et al., 1989, Eur. J. Immunol. 19:157-162).

[0005] CD30 был впервые идентифицирован с помощью моноклонального антитела Ki-1 (Schwab et al., 1982, Nature 299:65-67). Это моноклональное антитело было разработано против клеток Ходжкина и Рид-Штернберга (H-RS), злокачественных клеток лимфомы Ходжкина. Впоследствии было описано второе моноклональное антитело, способное связываться с устойчивым к формалину эпитопом, который отличается от эпитопа, распознаваемого Ki-1 (Schwartz et al., 1989 Blood 74:1678-1689). Идентификация четырех дополнительных антител привела к созданию кластера CD30 на Третьем совещании по типированию лейкоцитов в 1986 году (McMichael, A., ed., 1987, Leukocyte Typing III (Oxford: Oxford University Press)). Моноклональные антитела, специфические к антигену CD30, были исследованы в качестве носителей для доставки цитостатических лекарственных средств, растительных токсинов и радиоизотопов к раковым клеткам, экспрессирующим CD30, как в доклинических моделях, так и в клинических исследованиях

(Engert et al., 1990, *Cancer Research* 50:84-88; Barth et al., 2000, *Blood* 95:3909-3914). У пациентов с лимфомой Ходжкина нацеливание на антиген CD30 можно достичь с помощью низких доз анти-CD30 антитела, BerH2 (Falini et al., 1992, *British Journal of Hematology* 82:38-45). Тем не менее, несмотря на успешное нацеливание *in vivo* на клетки злокачественной опухоли, ни у одного из пациентов не наблюдали регрессии опухоли. В последующем клиническом исследовании была осуществлена химическая конъюгация токсина сапорин с анти-BerH2 антителом, после чего у всех четырех пациентов наблюдали быстрое и существенное снижение массы опухоли (Falini et al., 1992, *Lancet* 339:1195-1196). Однако исследования *in vitro* с использованием конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC), в котором токсин dgA конъюгирован с антителом Ki-1, продемонстрировали лишь умеренную эффективность при введении пациентам с резистентной HL на фазе 1 клинического исследования (Schnell et al., 2002, *Clinical Cancer Research*, 8 (6):1779-1786).

[0006] Регуляторные Т-клетки (Treg) являются важными модуляторами Т-клеточных иммунных ответов, ограничивая хроническое воспаление и защищая нормальные ткани от аутоиммунитета. Регуляторные Т-клетки также участвуют в поддержании иммуносупрессивных состояний в микроокружении опухоли, нейтрализуя цитотоксический противоопухолевый иммунологический надзор. Анализ клинических образцов опухолей показал увеличение плотности внутриопухолевых Treg, связанных с плохими клиническими результатами при ряде типов рака (Fridman, 2012, *Nature Reviews Cancer*; Charoentong, 2017, *Cell Reports* 18:248-262). Недавние транскриптомные анализы внутриопухолевых Treg, выделенных из тканей рака молочной железы, легких и колоректального рака, показали наличие TNFSFR8 (CD30) среди дифференциально активированных транскриптов, в отличие от Treg, выделенных из соседней нормальной ткани и циркулирующих в крови (Plitas, 2016, *Immunity*, 45:1122-1134; De Simone, 2016, *Immunity*, 45:1135-1147). Функциональное значение повышенной экспрессии транскрипта CD30 в Treg остается неясным. Учитывая защитную роль Treg в промотировании иммунного гомеостаза в нормальных тканях, значительный интерес представляет разработка противораковых терапевтических средств, которые нацелены преимущественно на внутриопухолевые Treg, не затрагивая при этом Treg, которые находятся в непораженных болезнями тканях. Следовательно, существует потребность в методах лечения, которые позволяют избирательно контролировать активность иммунных клеток, участвующих в патогенезе рака, такую как активность регуляторных Т-клеток.

[0007] Все документы, цитируемые в настоящем описании, включая заявки на патенты, публикации патентов и научные публикации, включены в настоящее описание во всей их полноте в виде ссылки, как если бы каждый отдельно взятый документ был специально и отдельно указан как включенный в настоящее описание в виде ссылки.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] В одном из аспектов настоящее изобретение относится к способу снижения активности CD30⁺ регуляторных Т-клеток (Treg) у субъекта, страдающего раком,

включающему введение субъекту конъюгата антитело-лекарственное средство, причем конъюгат антитело-лекарственное средство содержит анти-CD30 антитело или его антигенсвязывающую часть, конъюгированную с монометилауристатином.

[0009] В некоторых вариантах осуществления снижение активности CD30⁺ Treg клеток включает уменьшение количества CD30⁺ Treg клеток. В некоторых вариантах осуществления количество CD30⁺ Treg клеток уменьшается относительно количества одного или более других типов CD4⁺ Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления один или более других типов CD4⁺ Т-клеток включают Th1-клетки, Th2-клетки или Th17-клетки. В некоторых вариантах осуществления один или более других типов CD4⁺ Т-клеток включают CD30⁺ Th1-клетки, CD30⁺ Th2-клетки или CD30⁺ Th17-клетки. В некоторых вариантах осуществления количество CD30⁺ Treg клеток уменьшается относительно количества CD30⁺ Treg клеток у субъекта до введения конъюгата антитело-лекарственное средство.

[0010] В некоторых вариантах осуществления снижение активности CD30⁺ Treg клеток включает снижение функции CD30⁺ Treg клеток. В некоторых вариантах осуществления снижение функции CD30⁺ Treg клеток происходит относительно функции CD30⁺ Treg клеток у субъекта до введения конъюгата антитело-лекарственное средство.

[0011] В некоторых вариантах осуществления CD30⁺ Treg клетки представляют собой CD30⁺ индуцибельные регуляторные Т-клетки (iTreg) или CD30⁺ периферические регуляторные Т-клетки (pTreg).

[0012] В некоторых вариантах осуществления монометилауристин представляет собой монометилауристин E (MMAE). В некоторых вариантах осуществления монометилауристин представляет собой монометилауристин F (MMAF).

[0013] В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антитело представляет собой моноклональное анти-CD30 антитело AC10. В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антитело представляет собой cAC10. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой брентуксимаб ведотин.

[0014] В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антитело содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, причем переменная область тяжелой цепи содержит:

- (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1;
 - (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; и
 - (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; и
- причем переменная область легкой цепи содержит:
- (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4;
 - (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и
 - (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6.

[0015] В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 8.

[0016] В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство содержит линкер, расположенный между анти-CD30 антителом или его антигенсвязывающей частью и монометилауристатином. В некоторых вариантах осуществления линкер выбирают из группы, состоящей из расщепляемого линкера и нерасщепляемого линкера. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой расщепляемый протеазой линкер. В некоторых вариантах осуществления расщепляемый протеазой линкер содержит тиолреактивный спейсер и дипептид. В некоторых вариантах осуществления расщепляемый протеазой линкер содержит тиолреактивный малеимидокапроильный спейсер, валин-цитруллиновый дипептид и п-аминобензилоксикарбонильный спейсер. В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептидный линкер имеет формулу: -МС-vc-РАВ-. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой нерасщепляемый линкер, имеющий формулу: -МС-.

[0017] В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение от рака. В некоторых вариантах осуществления у субъекта отсутствовал ответ на лечение или возник рецидив после лечения первой линии. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечение от рака.

[0018] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лимфому. В некоторых вариантах осуществления лимфома представляет собой Т-клеточную лимфому. В некоторых вариантах осуществления лимфома представляет собой В-клеточную лимфому.

[0019] В некоторых вариантах осуществления лимфома представляет собой неходжкинскую лимфому. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение от неходжкинской лимфомы, при этом у субъекта отсутствовал ответ на лечение или возник рецидив после лечения первой линии. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечение от неходжкинской лимфомы. В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой лимфому из зрелых Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), периферическую Т-клеточную лимфому (PTCL), анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL) или кожную Т-клеточную лимфому (CTCL). В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой кожную Т-клеточную лимфому (CTCL). В некоторых вариантах осуществления кожная Т-клеточная лимфома (CTCL) представляет собой грибовидный микоз (MF). В некоторых вариантах осуществления грибовидный микоз представляют собой CD30-положительный грибовидный микоз (MF). В некоторых вариантах осуществления кожная Т-клеточная лимфома (CTCL) представляет собой первичную кожную анапластическую крупноклеточную лимфому (pcALCL). В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал системное лечение. В некоторых

вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL). В некоторых вариантах осуществления анапластическая крупноклеточная лимфома (ALCL) представляет собой системную анапластическую крупноклеточную лимфому (sALCL).

[0020] В некоторых вариантах осуществления лимфома представляет собой лимфому Ходжкина. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение от лимфомы Ходжкина, при этом у субъекта отсутствовал ответ на лечение или возник рецидив после лечения первой линии. В некоторых вариантах осуществления у субъекта возник рецидив после трансплантации аутологичных стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления у субъекта возник рецидив после лечения первой линии, и субъекту не показана трансплантация аутологичных стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечение от лимфомы Ходжкина. В некоторых вариантах осуществления лимфома Ходжкина представляет собой классическую лимфому Ходжкина (cHL). В некоторых вариантах осуществления классическая лимфома Ходжкина (cHL) представляет собой запущенную cHL. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение от cHL. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечение от cHL.

[0021] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение одного или более дополнительных терапевтических агентов, способных модулировать иммунный ответ. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов не являются антителом или его антигенсвязывающим фрагментом. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов являются антителом или его антигенсвязывающим фрагментом.

[22] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение одного или более дополнительных терапевтических агентов. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой курс химиотерапии, состоящий, по существу, из доксорубицина, винбластина и дакарбазина (AVD). В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой курс химиотерапии, состоящий, по существу, из циклофосфида, доксорубицина и преднизона (СНР). В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой алкилирующий агент, антрациклин, антибиотик, антифолат, антимераболизит, антитубулиновый агент, ауристатин, сенсбилизатор химиотерапии, агент, связывающий малую бороздку ДНК, ингибитор репликации ДНК, дуокармицин, этопозид, фторированный пиримидин, лекситропсин, нитрозомочевину, платинол, пуриновый антимераболизит, пурамицин, сенсбилизатор радиации, стероид, таксан, ингибитор топоизомеразы и/или алкалоид барвинка. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов выбирают из группы, состоящей из адриамицина, андрогена, антрамицина (АМС), аспарагиназы, 5-азациитидина, азатиоприна,

блеомицина, бусульфана, бутионинсульфоксимины, камптотецина, карбоплатина, кармустина (BSNU), CC-1065, хлорамбуцила, цисплатина, колхицина, циклофосфамида, цитарабина, цитидин-арабинозида, цитохалазина В, дакарбазина, дактиномицина (ранее актиномицина), даунорубицина, декарбазина, доцетаксела, доксорубицина, эстрогена, 5-фтордезоксинуридина, 5-фторурацила, грамицидина D, гидроксидаунорубицина, гидроксимочевины, идарубицина, ифосфамида, иринотекана, ломустина (CCNU), мехлорэтамины, мелфалана, 6-меркаптопурина, метотрексата, митрамицина, митомицина С, митоксантрона, нитроимидазола, паклитаксела, пликамицина, преднизона, преднизолона, прокарбазина, стрептозотоцина, тенопозида, 6-тиогуанина, тиотепа, топотекана, винбластин, винкристина, винорелбина, VP-16 и VM-26. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

[0023] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет сНЛ, которая ранее не подвергалась лечению, и один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой адриамицин, дакарбазин и винбластин (AVD). В некоторых вариантах осуществления сНЛ представляет собой запущенную сНЛ.

[0024] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет лимфому из зрелых Т-клеток, которая ранее не подвергалась лечению, и один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой циклофосфамид, гидроксиданорубицин и преднизон (СНР). В некоторых вариантах осуществления субъект имеет кожную Т-клеточную лимфому (СТСЛ) и ранее получал лечение.

[0025] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет лимфому из зрелых Т-клеток, которая ранее не подвергалась лечению, и один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой циклофосфамид, гидроксиданорубицин и преднизолон.

[0026] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает лечение субъекта облучением.

[0027] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу увеличения отношения $CD8^+$ Т-клеток к $CD30^+$ регуляторным Т-клеткам (Treg) у страдающего раком субъекта, включающему введение субъекту конъюгата антитело-лекарственное средство, причем конъюгат антитело-лекарственное средство содержит анти- $CD30$ антитело или его антигенсвязывающую часть, конъюгированную с монометилауристатином. В некоторых вариантах осуществления отношение $CD8^+$ Т-клеток к $CD30^+$ Treg клеткам увеличивается относительно отношения $CD8^+$ Т-клеток к $CD30^+$ Treg клеткам у субъекта до введения конъюгата антитело-лекарственное средство.

[0028] В некоторых вариантах осуществления $CD30^+$ Treg клетки представляют собой $CD30^+$ индуцибельные регуляторные Т-клетки (iTreg) или $CD30^+$ периферические регуляторные Т-клетки (pTreg).

[0029] В некоторых вариантах осуществления монометилауристин представляет собой монометилауристин E (ММАЕ). В некоторых вариантах осуществления

монометилауристатин представляет собой монометилауристатин F (MMAF).

[0030] В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антитело представляет собой моноклональное анти-CD30 антитело AC10. В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антитело представляет собой cAC10. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой брентуксимаб ведотин.

[0031] В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антитело содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, причем переменная область тяжелой цепи содержит:

- (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1;
 - (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; и
 - (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; и
- причем переменная область легкой цепи содержит:
- (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4;
 - (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и
 - (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6.

[32] В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

[0033] В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство содержит линкер, расположенный между анти-CD30 антителом или его антигенсвязывающей частью и монометилауристатином. В некоторых вариантах осуществления линкер выбирают из группы, состоящей из расщепляемого линкера и нерасщепляемого линкера. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой расщепляемый протеазой линкер. В некоторых вариантах осуществления расщепляемый протеазой линкер содержит тиолреактивный спейсер и дипептид. В некоторых вариантах осуществления расщепляемый протеазой линкер содержит тиолреактивный малеимидокапроильный спейсер, валин-цитруллиновый дипептид и п-аминобензилоксикарбонильный спейсер. В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептидный линкер имеет формулу: -МС-vc-РАВ-. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой нерасщепляемый линкер, имеющий формулу: -МС-.

[0034] В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение от рака. В некоторых вариантах осуществления у субъекта отсутствовал ответ на лечение или возник рецидив после лечения первой линии. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечение от рака.

[0035] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лимфому. В некоторых вариантах осуществления лимфома представляет собой Т-клеточную лимфому. В некоторых вариантах осуществления лимфома представляет собой В-клеточную

лимфому.

[0036] В некоторых вариантах осуществления лимфома представляет собой неходжкинскую лимфому. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение от неходжкинской лимфомы, при этом у субъекта отсутствовал ответ на лечение или возник рецидив после лечения первой линии. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечение от неходжкинской лимфомы. В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой лимфому из зрелых Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), периферическую Т-клеточную лимфому (PTCL), анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL) или кожную Т-клеточную лимфому (CTCL). В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой кожную Т-клеточную лимфому (CTCL). В некоторых вариантах осуществления кожная Т-клеточная лимфома (CTCL) представляет собой грибовидный микоз (MF). В некоторых вариантах осуществления грибовидный микоз представляют собой CD30-положительный грибовидный микоз (MF). В некоторых вариантах осуществления кожная Т-клеточная лимфома (CTCL) представляет собой первичную кожную анапластическую крупноклеточную лимфому (pcALCL). В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал системное лечение. В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL). В некоторых вариантах осуществления анапластическая крупноклеточная лимфома (ALCL) представляет собой системную анапластическую крупноклеточную лимфому (sALCL).

[0037] В некоторых вариантах осуществления лимфома представляет собой лимфому Ходжкина. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение от лимфомы Ходжкина, при этом у субъекта отсутствовал ответ на лечение или возник рецидив после лечения первой линии. В некоторых вариантах осуществления у субъекта возник рецидив после трансплантации аутологичных стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления у субъекта возник рецидив после лечения первой линии, и субъекту не показана трансплантация аутологичных стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечение от лимфомы Ходжкина. В некоторых вариантах осуществления лимфома Ходжкина представляет собой классическую лимфому Ходжкина (cHL). В некоторых вариантах осуществления классическая лимфома Ходжкина (cHL) представляет собой запущенную cHL. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение от cHL. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечение от cHL.

[0038] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение одного или более дополнительных терапевтических агентов, способных модулировать иммунный ответ. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов не являются антителом или его антигенсвязывающим фрагментом. В некоторых вариантах осуществления один или более

дополнительных терапевтических агентов являются антителом или его антигенсвязывающим фрагментом.

[0039] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение одного или более дополнительных терапевтических агентов. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой курс химиотерапии, состоящий, по существу, из доксорубицина, винбластина и дакарбазина (AVD). В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой курс химиотерапии, состоящий, по существу, из циклофосфамида, доксорубицина и преднизона (СНР). В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой алкилирующий агент, антрациклин, антибиотик, антифолат, антиметаболит, антитубулиновый агент, ауристин, сенсibilизатор химиотерапии, агент, связывающий малую бороздку ДНК, ингибитор репликации ДНК, дуокармицин, этопозид, фторированный пиримидин, лекситропсин, нитрозомочевину, платинол, пуриновый антиметаболит, пурамицин, сенсibilизатор радиации, стероид, таксан, ингибитор топоизомеразы и/или алкалоид барвинка. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов выбирают из группы, состоящей из адриамицина, андрогена, антрамицина (АМС), аспарагиназы, 5-азациитидина, азатиоприна, блеомицина, бусульфана, бутининсульфоксимины, камптотецина, карбоплатина, кармустина (BSNU), СС-1065, хлорамбуцила, цисплатина, колхицина, циклофосфамида, цитарабина, цитидин-арабинозида, цитохалазина В, дакарбазина, дактиномицина (ранее актиномицина), даунорубицина, декарбазина, доцетаксела, доксорубицина, эстрогена, 5-фтордезоксинуридина, 5-фторурацила, грамицидина D, гидроксиданорубицина, гидроксимочевины, идарубицина, ифосфамида, иринотекана, ломустина (CCNU), мехлорэтамину, мелфалана, 6-меркаптопурина, метотрексата, митрамицина, митомицина С, митоксантрона, нитроимидазола, паклитаксела, пликамицина, преднизона, преднизолона, прокарбазина, стрептозотоцина, тенопозида, 6-тиогуанина, тиотепа, топотекана, винбластина, винкристина, винорелбина, VP-16 и VM-26. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

[0040] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет сНЛ, которая ранее не подвергалась лечению, и один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой адриамицин, дакарбазин и винбластин. В некоторых вариантах осуществления сНЛ представляет собой запущенную сНЛ.

[0041] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет лимфому из зрелых Т-клеток, которая ранее не подвергалась лечению, и один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой циклофосфамид, гидроксиданорубицин и преднизон.

[0042] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет лимфому из зрелых Т-клеток, которая ранее не подвергалась лечению, и один или более дополнительных

терапевтических агентов представляют собой циклофосфамид, гидроксидаунорубицин и преднизолон.

[0043] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает лечение субъекта облучением.

[0044] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу модуляции иммунного ответа у страдающего раком субъекта, включающему введение субъекту конъюгата антитело-лекарственное средство, причем конъюгат антитело-лекарственное средство содержит анти-CD30 антитело или его антигенсвязывающую часть, конъюгированную с монометилауристатином, причем модуляция включает увеличение отношения CD8⁺ Т-клеток к CD30⁺ регуляторным Т-клеткам (Treg) у субъекта. В некоторых вариантах осуществления отношение CD8⁺ Т-клеток к CD30⁺ Treg клеткам увеличивается относительно отношения CD8⁺ Т-клеток к CD30⁺ Treg клеткам у субъекта до введения конъюгата антитело-лекарственное средство.

[0045] В некоторых вариантах осуществления CD30⁺ Treg клетки представляют собой CD30⁺ индуцибельные регуляторные Т-клетки (iTreg) или CD30⁺ периферические регуляторные Т-клетки (pTreg).

[0046] В некоторых вариантах осуществления монометилауристин представляет собой монометилауристин E (MMAE). В некоторых вариантах осуществления монометилауристин представляет собой монометилауристин F (MMAF).

[0047] В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антитело представляет собой моноклональное анти-CD30 антитело AC10. В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антитело представляет собой cAC10. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой брентуксимаб ведотин.

[0048] В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антитело содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, причем переменная область тяжелой цепи содержит:

- (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1;
 - (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; и
 - (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; и
- причем переменная область легкой цепи содержит:
- (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4;
 - (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и
 - (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6.

[0049] В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

[0050] В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство содержит линкер, расположенный между анти-CD30 антителом или его антигенсвязывающей частью и монометилауристатином. В некоторых вариантах

осуществления линкер выбирают из группы, состоящей из расщепляемого линкера и нерасщепляемого линкера. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой расщепляемый протеазой линкер. В некоторых вариантах осуществления расщепляемый протеазой линкер содержит тиолреактивный спейсер и дипептид. В некоторых вариантах осуществления расщепляемый протеазой линкер содержит тиолреактивный малеимидокапроильный спейсер, валин-цитруллиновый дипептид и п-аминобензилоксикарбонильный спейсер. В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептидный линкер имеет формулу: -МС-vc-РАВ-. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой нерасщепляемый линкер, имеющий формулу: -МС-.

[0051] В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение от рака. В некоторых вариантах осуществления у субъекта отсутствовал ответ на лечение или возник рецидив после лечения первой линии. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечение от рака.

[0052] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лимфому. В некоторых вариантах осуществления лимфома представляет собой Т-клеточную лимфому. В некоторых вариантах осуществления лимфома представляет собой В-клеточную лимфому.

[0053] В некоторых вариантах осуществления лимфома представляет собой неходжкинскую лимфому. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение от неходжкинской лимфомы, при этом у субъекта отсутствовал ответ на лечение или возник рецидив после лечения первой линии. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечение от неходжкинской лимфомы. В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой лимфому из зрелых Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), периферическую Т-клеточную лимфому (PTCL), анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL) или кожную Т-клеточную лимфому (CTCL). В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой кожную Т-клеточную лимфому (CTCL). В некоторых вариантах осуществления кожная Т-клеточная лимфома (CTCL) представляет собой грибовидный микоз (MF). В некоторых вариантах осуществления грибовидный микоз представляют собой CD30-положительный грибовидный микоз (MF). В некоторых вариантах осуществления кожная Т-клеточная лимфома (CTCL) представляет собой первичную кожную анапластическую крупноклеточную лимфому (pcALCL). В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал системное лечение. В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL). В некоторых вариантах осуществления анапластическая крупноклеточная лимфома (ALCL) представляет собой системную анапластическую крупноклеточную лимфому (sALCL).

[0054] В некоторых вариантах осуществления лимфома представляет собой лимфому Ходжкина. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение от лимфомы Ходжкина, при этом у субъекта отсутствовал ответ на лечение или возник рецидив после лечения первой линии. В некоторых вариантах осуществления у субъекта возник рецидив после трансплантации аутологичных стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления у субъекта возник рецидив после лечения первой линии, и субъекту не показана трансплантация аутологичных стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечение от лимфомы Ходжкина. В некоторых вариантах осуществления лимфома Ходжкина представляет собой классическую лимфому Ходжкина (сНЛ). В некоторых вариантах осуществления классическая лимфома Ходжкина (сНЛ) представляет собой запущенную сНЛ. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение от сНЛ. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечение от сНЛ.

[0055] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение одного или более дополнительных терапевтических агентов, способных модулировать иммунный ответ. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов не являются антителом или его антигенсвязывающим фрагментом. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

[0056] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение одного или более дополнительных терапевтических агентов. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой курс химиотерапии, состоящий, по существу, из доксорубицина, винбластина и дакарбазина (AVD). В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой курс химиотерапии, состоящий, по существу, из циклофосфамида, доксорубицина и преднизона (СНР). В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой алкилирующий агент, антрациклин, антибиотик, антифолат, антиметаболит, антитубулиновый агент, ауристатин, сенсбилизатор химиотерапии, агент, связывающий малую бороздку ДНК, ингибитор репликации ДНК, дуокармицин, этопозид, фторированный пиримидин, лекситропсин, нитрозомочевину, платинол, пуриновый антиметаболит, пуромицин, сенсбилизатор радиации, стероид, таксан, ингибитор топоизомеразы и/или алкалоид барвинка. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов выбирают из группы, состоящей из адриамицина, андрогена, антрамицина (АМС), аспарагиназы, 5-азациитидина, азатиоприна, блеомицина, бусульфана, бутионинсульфоксимины, камптотецина, карбоплатина, кармустина (BSNU), СС-1065, хлорамбуцила, цисплатина, колхицина, циклофосфамида, цитарабина, цитидин-арабинозида, цитохалазина В, дакарбазина, дактиномицина (ранее актиномицина), даунорубицина, декарбазина, доцетаксела, доксорубицина, эстрогена, 5-

фтордезоксифторурацила, 5-фторурацила, грамицидина D, гидроксидаунорубицина, гидроксимочевины, идарубицина, ифосфамида, иринотекана, ломустина (CCNU), мехлорэтамина, мелфалана, 6-меркаптопурина, метотрексата, митрамицина, митомицина C, митоксантрона, нитроимидазола, паклитаксела, пликамицина, преднизона, преднизолона, прокарбазина, стрептозотоцина, тенопозида, 6-тиогуанина, тиотепа, топотекана, винбластин, винкристина, винорелбина, VP-16 и VM-26. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

[0057] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет сНЛ, которая ранее не подвергалась лечению, и один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой адриамицин, дакарбазин и винбластин. В некоторых вариантах осуществления сНЛ представляет собой запущенную сНЛ.

[0058] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет лимфому из зрелых Т-клеток, которая ранее не подвергалась лечению, и один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой циклофосфамид, гидроксидаунорубицин и преднизон.

[0059] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет лимфому из зрелых Т-клеток, которая ранее не подвергалась лечению, и один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой циклофосфамид, гидроксидаунорубицин и преднизолон.

[0060] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает лечение субъекта облучением.

[0061] Следует понимать, что одно, некоторые или все свойства различных вариантов осуществления, раскрытые в настоящем описании, могут быть объединены для формирования других вариантов осуществления настоящего изобретения. Эти и другие аспекты изобретения станут очевидными для специалиста в данной области техники. Эти и другие варианты осуществления настоящего изобретения дополнительно раскрыты в приведенном ниже подробном описании.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0062] На фиг. 1А и 1В представлена серия графиков, показывающих, что брентуксимаб ведотин (BV) оказывает отрицательное воздействие на регуляторные Т-клетки *in vitro*. А) BV вызывал дозозависимое снижение общего количества жизнеспособных iTreg у каждого из пяти доноров. В) BV приводит к выраженному усиленному истощению CD30⁺ iTreg. Количество клеток показано в процентах от необработанного контроля. ADC обозначает конъюгат антитело-лекарственное средство. IgG MMAE обозначает контрольный ADC.

[0063] На фиг. 2А-Д представлена серия графиков, показывающих, что лечение с помощью BV приводит к уменьшению количества индуцибельных регуляторных Т-клеток с одновременным ослаблением супрессии пролиферации CD8⁺ Т-клеток *in vitro*. Увеличение отношения iTreg к CD8⁺ Т-клеткам (отношение iTreg:CD8) в клетках,

полученных от А) донора 1 или В) донора 2, приводит к подавлению роста Т-клеток. Лечение увеличивающимися концентрациями BV приводит к избирательному снижению уровня iTreg и увеличению накопления CD8⁺ Т-клеток как у С) донора 1, так и у D) донора 2. Количество клеток показано в процентах от необработанного контроля. ADC обозначает конъюгат антитело-лекарственное средство. IgG MMAE обозначает контрольный ADC.

[0064] На фиг. 3А и 3В представлена серия графиков, показывающих, что BV приводит *in vitro* к истощению естественных CD30⁺ Treg в крови, но не CD30⁺CD8⁺ Т-клеток. А) BV приводит к дозозависимому снижению количества жизнеспособных CD30⁺ Treg у каждого из четырех доноров. В) BV не приводит к истощению CD30⁺CD8⁺ Т-клеток. ADC обозначает конъюгат антитело-лекарственное средство. IgG MMAE обозначает контрольный ADC.

[0065] На фиг. 4А-С представлена серия графиков, показывающих, что BV приводит к снижению уровня регуляторных Т-клеток и увеличению отношения CD8⁺ Т-клеток к Treg в мышинной модели хено-GVHD (реакции ксеногенный трансплантат против хозяина). А) BV приводит к существенному снижению уровня человеческих регуляторных Т-клеток в селезенке по сравнению только с PBS (необработанный контроль). В) CD8⁺ Т-клетки селезенки не подвергаются воздействию BV и имеют тенденцию к увеличению количества. С) Обработка BV приводит к увеличению *in vivo* отношения CD8⁺ Т-клетки/Treg.

[0066] На фиг. 5 представлен график, показывающий, что однократное введение BV пациентам с классической лимфомой Ходжкина приводит к уменьшению подгрупп популяций Т-хелперов.

[0067] На фиг. 6 представлен график, показывающий экспрессию CD30 в подтипах Т-клеток, выделенных из крови человека.

[0068] На фиг. 7 представлен график, показывающий, что однократное введение BV пациентам с классической лимфомой Ходжкина приводит к уменьшению количества регуляторных Т-клеток, экспрессирующих CD30 (CD30⁺), по сравнению с количеством регуляторных Т-клеток, не экспрессирующих CD30 (CD30⁻). BSLN обозначает измерение, выполненное на исходном уровне.

[0069] На фиг. 8А и 8В представлена серия графиков, показывающих, что экспрессия CD30 увеличена на CD25^{hi} CCR4^{hi} FoxP3^{hi} эффекторных Treg в PBMC. А) CD30 наиболее часто экспрессируется регуляторными Т-клетками по сравнению с подгруппами CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетками памяти и наивными Т-клетками. В) Экспрессия CD30 тесно связана с подмножеством эффекторных регуляторных Т-клеток (FoxP3^{hi} CD25^{hi} CCR4^{hi}).

[0070] На фиг. 9А-Д представлена серия графиков, показывающих, что активированные регуляторные Т-клетки демонстрируют повышенную экспрессию рецептора CD30 и доставку полезной нагрузки наряду с нарушенной способностью к активному выведению (эффлюксу) лекарственного средства. А) После активации более высокая доля обогащенных регуляторных Т-клеток экспрессирует CD30 по сравнению с CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетками. В) После активации обогащенные регуляторные Т-клетки обладают повышенным уровнем экспрессии CD30, измеренным по средней интенсивности

флуоресценции (MFI), по сравнению с CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетками. С) В анализе интернализации регуляторные Т-клетки показывают ускоренное и увеличенное высвобождение флуоресцентной полезной нагрузки из флуоресцентного в зависимости от условий анти-CD30 mAb относительно CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток. D) В анализе выведения родамина-123 регуляторные Т-клетки демонстрируют самое медленное выведение родамина-123 среди подмножеств Т-клеток, в то время как CD8⁺ Т-клетки демонстрируют быстрый клиренс внутриклеточного родамина-123.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

I. Определения

[0071] Для более легкого понимания настоящего изобретения сначала даны определения некоторым терминам. В контексте настоящей заявки, если иное не указано в явном виде в настоящем документе, каждый из представленных ниже терминов имеет значение, приведенное ниже. Дополнительные определения можно встретить в любом месте описания настоящей заявки.

[0072] Термин «и/или», в контексте настоящего описания, следует понимать как конкретное раскрытие каждого из двух указанных признаков или компонентов с другим указанным признаком или без него. Таким образом, термин «и/или», используемый во фразе, такой как «А и/или В», следует понимать, как включающий «А и В», «А или В», «А» (отдельно) и «В» (отдельно). Аналогично, термин «и/или», используемый в такой фразе, как «А, В и/или С», включает каждый из следующих аспектов: А, В и С; А, В или С; А или С; А или В; В или С; А и С; А и В; В и С; А (отдельно); В (отдельно); и С (отдельно).

[0073] В контексте настоящего описания термин «примерно» относится к обычному для соответствующего значения диапазону ошибок, хорошо известному специалисту в данной области техники. Указание «примерно» в отношении значения или параметра включает (и описывает) варианты осуществления, направленные на это значение или параметр, как таковые.

[0074] Понятно, что аспекты и варианты осуществления изобретения, раскрытые в настоящем описании, включают «содержащий», «состоящий из» и/или «по существу состоящий из» аспектов и вариантов осуществления.

[0075] Если не указано иное, все технические и научные термины, которые используются в настоящей заявке, имеют те же самые значения, как их обычно понимает специалист в соответствующей области техники, к которой относится настоящее изобретение. Например, многие термины, использованные в настоящем изобретении, специалист в данной области может найти в следующих изданиях: Краткий словарь по биомедицине и молекулярной биологии (the Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology), Juo, Pei-Show, 2-е изд., 2002, CRC Press; Словарь по клеточной и молекулярной биологии (The Dictionary of Cell and Molecular Biology), 3rd ed., 1999, Academic Press; и Оксфордский словарь по биохимии и молекулярной биологии (the Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology), Revised, 2000, Oxford University Press.

[0076] Единицы, префиксы и символы обозначены принятой для них в форме

Международной системы единиц (SI). Числовые диапазоны включают числа, определяющие этот диапазон. Заголовки, представленные в настоящем описании, не являются ограничениями различных аспектов раскрытия, представление о которых можно получить из описания в целом. Соответственно, более полное понимание терминов, определенных непосредственно ниже, можно получить при изучении всего описания.

[0077] «Введение» относится к физическому введению терапевтического агента субъекту с помощью любого из различных способов и систем доставки, известных специалистам в данной области. Типичные пути введения включают внутривенный, внутримышечный, подкожный, внутрибрюшинный, спинальный или другие парентеральные пути введения, например, путем инъекции или инфузии. Фраза «парентеральное введение» в контексте настоящего описания означает режимы введения, которые отличаются от энтерального и местного введения, и обычно осуществляются путем инъекции, и включают, без ограничения, внутривенные, внутримышечные, внутриартериальные, интратекальные, внутрилимфатические, внутриочаговые, внутрикапсулярные, интраорбитальные, внутрисердечные, внутрикожные, внутрибрюшинные, транстрахеальные, подкожные, субкутикулярные, внутрисуставные, субкапсулярные, субарахноидальные, интраспинальные, эпидуральные и интрастернальные инъекции и инфузии, а также электропорацию *in vivo*. Терапевтический агент можно вводить непарентеральным путем или перорально. Другие непарентеральные пути включают местный, эпидермальный путь введения или через слизистые оболочки, например, интраназально, вагинально, ректально, сублингвально или местно. Введение также можно осуществлять, например, один раз, несколько раз и/или в течение одного или более продолжительных периодов.

[0078] «Неблагоприятное явление» (AE), в контексте настоящего описания, представляет собой любой неблагоприятный и, как правило, непреднамеренный или нежелательный показатель (включая аномальный результат лабораторного исследования), симптом или заболевание, связанное с использованием медицинского лечения. Медицинское лечение может иметь одно или более связанных AE, и каждое из AE могут быть одинаковой степени тяжести или разной. Ссылка на методы, позволяющие «изменить нежелательные явления», означает режим лечения, который приводит к снижению частоты и/или тяжести одного или более AE, связанных с использованием другого режима лечения.

[0079] «Антитело» (Ab) должно включать, без ограничения, гликопротеиновый иммуноглобулин, который специфически связывается с антигеном и содержит по меньшей мере две тяжелые (H) цепи и две легкие (L) цепи, связанные между собой дисульфидными связями, или его антигенсвязывающую часть. Каждая тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи (сокращенно указанную в настоящем описании как V_H) и константную область тяжелой цепи. Константная область тяжелой цепи содержит по меньшей мере три константных домена, C_{H1} , C_{H2} и C_{H3} . Каждая легкая цепь содержит переменную область легкой цепи (сокращенно указанную в настоящем описании как V_L) и константную область легкой цепи. Константная область легкой цепи содержит один

константный домен, C_L . Области V_H и V_L могут быть дополнительно подразделены на области гипервариабельности, называемые определяющими комплементарность областями (CDR), которые чередуются с более консервативными областями, называемыми каркасными областями (FR). Каждая V_H и V_L содержит три CDR и четыре FR, расположенные в направлении от аминоконца к карбоксиконцу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 и FR4. Вариабельные области тяжелой и легкой цепей содержат связывающий домен, который взаимодействует с антигеном. Константные области антител могут опосредовать связывание иммуноглобулина с тканями или факторами хозяина, включая различные клетки иммунной системы (например, эффекторные клетки) и первый компонент (C1q) классического пути системы комплемента.

[0080] Иммуноглобулин может принадлежать любому из широко известных изотипов, включая, без ограничения, IgA, секреторный IgA, IgG и IgM. Подклассы IgG также хорошо известны специалистам в данной области и включают, без ограничения, человеческие IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. «Изотип» относится к классу или подклассу антител (например, IgM или IgG1), которые кодируются генами константной области тяжелой цепи. Термин «антитело» включает, в качестве примера, как встречающиеся в природе, так и не встречающиеся в природе антитела; моноклональные и поликлональные антитела; химерные и гуманизированные антитела; человеческие или нечеловеческие антитела; полностью синтетические антитела; и одноцепочечные антитела. Нечеловеческое антитело может быть гуманизировано рекомбинантными методами для снижения его иммуногенности у человека. Если в явном виде не указано иное и если иное не следует из контекста, термин «антитело» также включает антигенсвязывающий фрагмент или антигенсвязывающую часть любого из вышеупомянутых иммуноглобулинов и включает одновалентный и двухвалентный фрагмент или часть, и одноцепочечное антитело.

[0081] «Выделенное антитело» относится к антителу, которое, по существу, не содержит других антител, обладающих другой антигенной специфичностью (например, выделенное антитело, которое специфически связывается с CD30, по существу, не содержит антител, которые специфически связываются с антигенами, отличными от CD30). Однако выделенное антитело, которое специфически связывается с CD30, может иметь перекрестную реактивность с другими антигенами, такими как молекулы CD30 из разных видов. Кроме того, выделенное антитело может практически не содержать других клеточных материалов и/или химических веществ. В одном из вариантов осуществления антитело включает конъюгат, присоединенный к другому агенту (например, низкомолекулярному лекарственному средству). В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антитело включает конъюгат анти-CD30 антитела с низкомолекулярным лекарственным средством (например, MMAE или MMAF).

[0082] Термин «моноклональное антитело» (mAb) относится к не встречающемуся в природе препарату молекул антител одного молекулярного состава, т.е. к молекулам антител с по существу идентичными первичными последовательностями, которые проявляют одну специфичность связывания и сродство к конкретному эпитопу.

Моноклональное антитело является примером выделенного антитела. Моноклональные антитела могут быть получены методом гибридомы, рекомбинантными, трансгенными или другими методами, известными специалистам в данной области.

[0083] «Человеческое антитело» (HuMAb) относится к антителу, имеющему переменные области, в которых как FR, так и CDR происходят от последовательностей иммуноглобулина человеческой зародышевой линии. Кроме того, если антитело содержит константную область, константная область также происходит от последовательностей иммуноглобулина человеческой зародышевой линии. Человеческие антитела по изобретению могут включать аминокислотные остатки, не кодируемые последовательностями иммуноглобулина человеческой зародышевой линии (например, мутации, введенные путем случайного или сайт-специфического мутагенеза *in vitro*, или соматические мутации *in vivo*). Однако используемый в контексте настоящего описания термин «человеческое антитело» не включает антитела, в которых последовательности CDR, происходят от зародышевой линии другого вида млекопитающих, таких как мышь, привиты на последовательности человеческих каркасных областей. Термины «человеческие антитела» и «полностью человеческие антитела» используются синонимично.

[0084] «Гуманизированное антитело» относится к антителу, в котором некоторые, большинство или все аминокислоты, находящиеся вне CDR нечеловеческого антитела, заменены соответствующими аминокислотами, происходящими от человеческих иммуноглобулинов. В одном из вариантов осуществления гуманизированной формы антитела некоторые, большинство или все аминокислоты, находящиеся вне CDR, заменены аминокислотами из человеческих иммуноглобулинов, при этом некоторые, большинство или все аминокислоты в одной или более CDR не были изменены. Допустимо небольшое количество добавлений, делеций, вставок, замен или модификаций аминокислот, если они не приводят к потере способности антитела связываться с конкретным антигеном. «Гуманизированное антитело» сохраняет антигенную специфичность, аналогичную специфичности исходного антитела. В некоторых вариантах осуществления CDR гуманизированного антитела содержат CDR антитела млекопитающего, не являющегося человеком. В других вариантах осуществления CDR гуманизированного антитела содержат CDR сконструированного синтетического антитела.

[0085] «Химерное антитело» относится к антителу, в котором переменные области происходят от одного вида, а константные области происходят от другого вида, например, к антителу, в котором переменные области происходят от мышиного антитела, а константные области происходят от человеческого антитела.

[0086] «Антитело к антигену» относится к антителу, которое специфически связывается с антигеном. Например, анти-CD30 антитело специфически связывается с CD30.

[0087] «Антигенсвязывающая часть» антитела (также называемая «антигенсвязывающий фрагмент») относится к одному или более фрагментам антитела,

которые сохраняют способность антитела специфически связываться с антигеном, с которым связывается целое антитело. Примеры фрагментов антител включают, без ограничения, F_v , Fab, Fab', Fab'-SH, $F(ab')_2$; диатела; линейные антитела; молекулы одноцепочечных антител (например, scFv); и полиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител. При расщеплении антител папином образуются два идентичных антигенсвязывающих фрагмента, называемых «Fab»-фрагментами, каждый из которых имеет один антигенсвязывающий участок, и остаточный «Fc»-фрагмент, название которого отражает его способность легко кристаллизоваться. Обработка пепсином дает фрагмент $F(ab')_2$, который имеет два антигенсвязывающих участка и охраняет способность к перекрестному связыванию антигена.

[0088] Термин «вариабельный» относится к тому факту, что последовательности антител сильно различаются определенными сегментами вариабельных доменов. V домен опосредует связывание антигена и определяет специфичность конкретного антитела к его конкретному антигену. Однако изменчивость неравномерно распределена по всему диапазону вариабельных доменов. Напротив, она сконцентрирована в трех сегментах, называемых определяющими комплементарность областями (CDR) в вариабельных доменах как легкой цепи, так и тяжелой цепи. Более высоко консервативные части вариабельных доменов называются каркасными областями (FR). Каждый из вариабельных доменов нативных тяжелых и легких цепей включает четыре FR-области, в значительной степени принимающих конфигурацию бета-листа, которые соединены тремя CDR, образующими петли, соединяющие структуры бета-листа, а в некоторых случаях, являющиеся ее частью. CDR в каждой цепи удерживаются вместе в непосредственной близости с помощью FR-областей, которые вместе с CDR другой цепи образуют антигенсвязывающий участок антитела (см. Kabat et al, *Sequences of Immunological Interest*, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, MD (1991)). Константные домены не принимают непосредственное участие в связывании антитела с антигеном, но проявляют различные эффекторные функции, такие как участие антитела в антителозависимой клеточной токсичности.

[0089] «Вариабельная область» или «вариабельный домен» антитела относится к аминоконцевым доменам тяжелой или легкой цепи антитела. Вариабельные домены тяжелой цепи и легкой цепи могут обозначаться как «VH» и «VL», соответственно. Эти домены обычно являются наиболее вариабельными частями антитела (относительно других антител того же класса) и содержат антигенсвязывающие участки.

[0090] Термин «гипервариабельная область», «HVR» или «HV» в контексте настоящего описания относится к областям вариабельного домена антитела, последовательности которых являются гипервариабельными и/или образуют петли определенной структуры. Обычно антитела содержат шесть HVR; три в VH (H1, H2, H3) и три в VL (L1, L2, L3). В нативных антителах H3 и L3 демонстрируют наибольшее разнообразие из шести HVR, и, в частности, считается, что H3 играет уникальную роль в придании антителам особой специфичности. См., например, Xu et al. *Immunity* 13:37-45

(2000); Johnson and Wu in *Methods in Molecular Biology* 248:1-25 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003)). Действительно, встречающиеся в природе антитела верблюдов, состоящие только из тяжелой цепи, являются функциональными и стабильными в отсутствие легкой цепи. См., например, Hamers-Casterman et al., *Nature* 363:446-448 (1993) и Sheriff et al., *Nature Struct. Biol.* 3:733-736 (1996).

[0091] Используется несколько определений HVR, которые включены в настоящее описание. HVR, которые являются определяющими комплементарными областями (CDR) по Кабат, основаны на вариабельности последовательности и являются наиболее часто используемыми (Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institute of Health, Bethesda, MD (1991)). HVR по Чотиа (Chothia), напротив, относятся к расположению структурных петель (Chothia and Lesk J. *Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)). «Контактные» HVR основаны на анализе доступных сложных кристаллических структур. Остатки каждого из этих HVR указаны ниже.

Петля	Кабат	Чотиа	Контакт	
L1	L24-L34	L26-L34	L30-L36	
L2	L50-L56	L50-L56	L46-L55	
L3	L89-L97	L91-L96	L89-L96	
H1	H31-H35B	H26-H32	H30-H35B	(нумерация по Кабат)
H1	H31-H35	H26-H32	H30-H35	(нумерация по Чотиа)
H2	H50-H65	H53-H56	H47-H58	
H3	H95-H102	H95-H102	H93-H101	

[0092] Если не указано иное, остатки вариабельного домена (остатки HVR и остатки каркасной области) пронумерованы в соответствии с Kabat et al., см. выше.

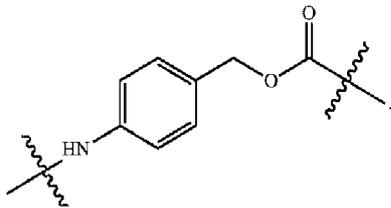
[0093] Остатки «каркасной области» или «FR» представляют собой остатки вариабельного домена, которые отличаются от остатков HVR, определенных в настоящем описании.

[0094] Выражение «нумерация остатков вариабельного домена по Кабат» или «нумерация положений аминокислот по Кабат» и их варианты относятся к системе нумерации, используемой для вариабельных доменов тяжелой цепи или вариабельных доменов легкой цепи в составе антител согласно Kabat et al., см. выше. Используя эту систему нумерации, фактическая линейная аминокислотная последовательность может включать меньшее количество аминокислот или дополнительные аминокислоты, соответствующие укорочению или вставке в FR или HVR вариабельного домена. Например, вариабельный домен тяжелой цепи может включать вставку одной аминокислоты (остаток 52a по Кабат) после остатка 52 в H2 и встроенные остатки (например, остатки 82a, 82b и 82c и т.д. по Кабат) после остатка 82 в FR тяжелой цепи. Нумерация остатков по Кабат может быть определена для заданного антитела путем выравнивания областей гомологии последовательности антитела со «стандартной» последовательностью, пронумерованной по Кабат.

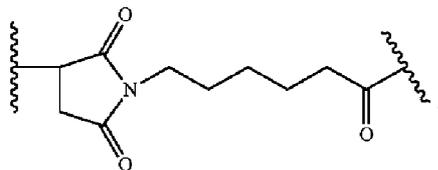
[0095] Используемый в настоящем описании термин «специфически связывается» или «специфический для» относится к измеримым и воспроизводимым взаимодействиям, таким как связывание антитела с мишенью, определяющим наличие мишени в гетерогенной популяции молекул, включая биологические молекулы. Например, антитело, которое специфически связывается с мишенью (которая может быть эпитопом), представляет собой антитело, которое связывается с этой мишенью с более высоким сродством, авидностью, более легко и/или в течение более продолжительного периода времени по сравнению с другими мишенями. В одном из вариантов осуществления степень связывания антитела с неродственной мишенью составляет менее чем примерно 10% от степени связывания антитела с указанной выше мишенью, измеренной, например, с помощью радиоиммуноанализа (RIA). В некоторых вариантах осуществления антитело, которое специфически связывается с мишенью, имеет константу диссоциации (K_d) $<1 \mu\text{M}$, $<100 \text{ нМ}$, $<10 \text{ нМ}$, $<1 \text{ нМ}$ или $<0,1 \text{ нМ}$. В некоторых вариантах осуществления антитело специфически связывается с эпитопом на белке, который является консервативным для белков разных видов. В другом варианте осуществления специфическое связывание может включать, но не обязательно, эксклюзивное связывание.

[0096] Сокращения «vc» и «val-cit» относятся к дипептиду валин-цитруллин.

[0097] Сокращение «РАВ» относится к саморасщепляющемуся спейсеру:



[0098] Сокращение «МС» относится к малеимидокапроильной вставке:



[0099] Термин «сАС10-МС-vc-РАВ-ММАЕ» относится к химерному антителу АС10, конъюгированному с лекарственным средством ММАЕ через линкер МС-vc-РАВ.

[0100] «Конъюгат анти-CD30 антитело-vc-РАВ-ММАЕ лекарственное средство» относится к анти-CD30 антителу, конъюгированному с лекарственным средством ММАЕ через линкер, включающий дипептид валин-цитруллин и саморасщепляющийся спейсер РАВ, как показано в формуле (I) патента США № 9211319.

[0101] «Рак» относится к широкой группе различных заболеваний, характеризующихся неконтролируемым ростом аномальных клеток в организме. «Рак» или

«раковая ткань» может включать опухоль. Неконтролируемое деление клеток и рост приводят к образованию злокачественных опухолей, которые проникают в соседние ткани и могут также метастазировать в отдаленные части тела через лимфатическую систему или кровотоки. Можно сказать, что после метастазирования дистальные опухоли «происходят от» опухоли, предшествующей метастазированию. Например, «опухоль, происходящая от» неходжкинской лимфомы, относится к опухоли, которая является результатом метастазирования неходжкинской лимфомы. Поскольку дистальная опухоль происходит от опухоли до ее метастазирования, «происходит от» опухоли может также включать опухоль перед метастазированием; например, опухоль, происходящая от неходжкинской лимфомы, может включать неходжкинскую лимфому.

[0102] «CD30» или «TNFRSF8» относится к рецептору, который является членом суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли. CD30 представляет собой трансмембранный гликопротеин, экспрессируемый на активированных CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетках и В-клетках и вирус-инфицированных лимфоцитах. CD30 взаимодействует с TRAF2 и TRAF3, опосредуя передачу сигнала, что приводит к активации NF-κB. CD30 действует как позитивный регулятор апоптоза, и было показано, что он ограничивает пролиферативный потенциал аутореактивных CD8 эффекторных Т-клеток. CD30 также экспрессируется различными формами лимфомы, включая лимфому Ходжкина (CD30 экспрессируется клетками Рида-Штернберга) и неходжкинскую лимфому (например, диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), периферическую Т-клеточную лимфому (PTCL), и кожную Т-клеточную лимфому (CTCL).

[0103] Термины «Treg» или «регуляторные Т-клетки» относятся к CD4⁺ Т-клеткам, которые подавляют пролиферацию и/или эффекторную функцию CD4⁺ CD25⁺ и CD8⁺ Т-клеток или которые иным образом снижают иммунный ответ. В частности, Treg может подавлять иммунные ответы, опосредованные натуральными клетками-киллерами, натуральными киллерами-Т-клетками, а также другими иммунными клетками.

[0104] Термины «функция регуляторных Т-клеток» или «функция Treg» используются взаимозаменяемо для обозначения любой биологической функции Treg, которая приводит к уменьшению пролиферации CD4⁺ CD25⁺ или CD8⁺ Т-клеток или снижению иммунного ответа, опосредованного эффекторными Т-клетками. Функция Treg может быть измерена с помощью методов, установленных в данной области. Неограничивающие примеры полезных анализов *in vitro* для измерения функции Treg включают анализы супрессии Transwell, а также анализы *in vitro*, в которых целевые обычные Т-клетки (Tconv) и Treg, очищенные из человеческой периферической крови или пуповинной крови (или мышьиной селезенки или лимфатических узлов), необязательно активируют гранулами, покрытыми анти-CD3⁺ и анти-CD28 (или антиген-презентирующими клетками (APC), такими как, например, облученные спленоциты или очищенные дендритные клетки (DC) или облученные РВМС) с последующим обнаружением *in vitro* пролиферации обычных Т-клеток (например, путем измерения включения радиоактивных нуклеотидов (таких как, например, [H]-тимидин) или

флуоресцентных нуклеотидов, или с помощью набора для анализа пролиферации клеток Cayman Chemical МТТ, или путем мониторинга разбавления эфира CFSE, представляющего собой зеленый флуорохром, или красителя Seminaaphtharhodafluor (SNARF-1) методом проточной цитометрии). Другие распространенные анализы позволяют измерять ответы Т-клеточных цитокинов. Полезные *in vivo* анализы функции Treg включают анализы на животных моделях заболеваний, в которых Treg играют важную роль, включая, например, (1) модель гомеостаза (с использованием наивных CD4⁺ Т-клеток, размножающихся под контролем гомеостатических механизмов, в качестве клеток-мишеней, которые преимущественно подавляются Treg), (2) модель излечения воспалительного заболевания кишечника (IBD) (с использованием Th1 Т-клеток (Th17) в качестве клеток-мишеней, которые преимущественно подавляются Treg), (3) экспериментальную модель аутоиммунного энцефаломиелимита (ЕАЕ) (с использованием Th17 и Th1 Т-клеток в качестве клеток-мишеней, которые в основном подавляются Treg), (4) модель меланомы В16 (подавление противоопухолевого иммунитета) (с использованием CD8⁺ Т-клеток в качестве клеток-мишеней, которые преимущественно подавляются Treg), (5) подавление воспаления толстой кишки при адоптивном переносе колита, при котором мышам RagV переносят наивные CD4⁺ CD45RB^M клетки Tconv, и (6) модель спасения Foxp3 (с использованием лимфоцитов в качестве клеток-мишеней, которые преимущественно подавляются Treg). Согласно одному из протоколов, во всех моделях используются мыши дв в качестве доноров популяций Т-клеток, а также Rag1^{-/-} или Foxp3 мыши в качестве реципиентов. Для получения более подробной информации о различных полезных анализах см., например, Collison and Vignali, *In Vitro Treg Suppression Assays*, Chapter 2 in *Regulatory T Cells: Methods and Protocols*, Methods in Molecular Biology, Kassiotis and Liston eds., Springer, 2011, 707:21-37; Workman et al, *In Vivo Treg Suppression Assays*, Chapter 9 in *Regulatory T Cells: Methods and Protocols*, Methods in Molecular Biology, Kassiotis and Liston eds., Springer, 2011, 119-156; Takahashi et al, *Int. Immunol*, 1998, 10: 1969-1980; Thornton et al, *J. Exp. Med.*, 1998, 188:287-296; Collison et al, *J. Immunol*, 2009, 182:6121-6128; Thornton and Shevach, *J. Exp. Med.*, 1998, 188:287-296; Asseman et al, *J. Exp. Med.*, 1999, 190:995-1004; Dieckmann et al, *J. Exp. Med.*, 2001, 193: 1303-1310; Belkaid, *Nature Reviews*, 2007, 7:875-888; Tang and Bluestone, *Nature Immunology*, 2008, 9:239-244; Bettini and Vignali, *Curr. Opin. Immunol*, 2009, 21:612-618; Dannull et al, *J Clin Invest*, 2005, 115(12):3623-33; Tsaknaridis, et al, *J Neurosci Res.*, 2003, 74:296-308.

[0105] Термин «иммунотерапия» относится к лечению субъекта, страдающего или имеющего риск развития или рецидив заболевания, способом, включающим индукцию, усиление, подавление или иное изменение иммунного ответа.

[0106] «Лечение» или «терапия» субъекта относится к любому типу вмешательства или осуществляемому процессу или введению активного агента субъекту с целью изменения, облегчения, улучшения, подавления, замедления или предотвращения появления, прогрессирования, развития, усиления тяжести или возникновения рецидива, симптома, осложнения, состояния или биохимических признаков, связанных с

заболеванием.

[0107] «Субъект» включает любое не относящееся к человеку животное или человека. Термин «не относящееся к человеку животное» включает, без ограничения, позвоночных, таких как не относящиеся к человеку приматы, овцы, собаки и грызуны, такие как мыши, крысы и морские свинки. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. Термины «субъект» и «пациент» и «индивидуум» используются в настоящем описании взаимозаменяемо.

[0108] «Терапевтически эффективное количество» или «терапевтически эффективная доза» лекарственного средства или терапевтического агента представляет собой любое количество лекарственного средства, которое при использовании отдельно или в комбинации с другим терапевтическим агентом защищает субъекта от появления заболевания или способствует регрессии заболевания, о чем свидетельствует уменьшение выраженности симптомов заболевания, увеличение частоты и продолжительности бессимптомных периодов заболевания, или предотвращает возникновение нарушений или инвалидности вследствие болезни. Способность терапевтического агента стимулировать регрессию заболевания может быть оценена с помощью различных методов, известных специалисту в данной области, например, у людей во время клинических испытаний, в системах на моделях животных, позволяющих прогнозировать эффективность у людей, или путем оценки активности агента с помощью *in vitro* анализа.

[0109] Используемый в настоящем описании термин «субтерапевтическая доза» означает дозу терапевтического соединения (например, антитела), которая ниже обычной или типичной дозы терапевтического соединения, когда его вводят отдельно для лечения гиперпролиферативного заболевания (например, рак).

[0110] Например, «противораковый агент» способствует регрессии рака у субъекта. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество лекарственного средства стимулирует регрессию рака до момента его устранения. «Стимулирование регрессии рака» означает, что введение эффективного количества лекарственного средства, отдельно или в комбинации с противораковым средством, приводит к уменьшению роста или размера опухоли, некрозу опухоли, уменьшению тяжести по меньшей мере одного симптома заболевания, увеличению частоты и продолжительности бессимптомных периодов заболевания или предотвращению нарушения или инвалидности из-за болезни. Кроме того, термины «эффективный» и «эффективность» в отношении лечения включают как фармакологическую эффективность, так и физиологическую безопасность. Фармакологическая эффективность относится к способности препарата стимулировать регрессию рака у пациента. Под физиологической безопасностью следует понимать уровень токсичности или других неблагоприятных физиологических воздействий на клеточном уровне, уровне органа и/или организма (нежелательные явления), возникающих в результате приема препарата.

[0111] Например, в случае лечения опухолей терапевтически эффективное количество противоракового средства ингибирует рост клеток или рост опухоли по

меньшей мере примерно на 10%, по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 50%, по меньшей мере примерно на 60%, по меньшей мере примерно на 70% или по меньшей мере примерно на 80%, по меньшей мере примерно на 90%, по меньшей мере примерно на 95% или по меньшей мере примерно на 100% по отношению к субъектам, не получавшим лечение.

[0112] В других вариантах осуществления изобретения регрессия опухоли может наблюдаться и продолжаться в течение периода по меньшей мере примерно 20 дней, по меньшей мере примерно 30 дней, по меньшей мере примерно 40 дней, по меньшей мере примерно 50 дней или по меньшей мере примерно 60 дней. Несмотря на эти окончательные измерения терапевтической эффективности, при оценке иммунотерапевтических лекарств также следует учитывать характер «иммунного» ответа».

[113] Характер «иммунного» ответа относится к модели клинического ответа, часто наблюдаемого у больных раком, которых лечат иммунотерапевтическими агентами, вызывающими противоопухолевые эффекты путем индукции специфических для рака иммунных реакций или путем модификации нативных иммунных процессов. Этот тип ответа характеризуется благоприятным терапевтическим эффектом, который следует за начальным увеличением опухолевой массы или появлением новых поражений, которые при оценке традиционных химиотерапевтических агентов классифицировались бы как прогрессирование заболевания и были бы синонимичны неэффективности лекарственного средства. Соответственно, для правильной оценки иммунотерапевтических агентов может потребоваться длительный мониторинг воздействия этих агентов на целевое заболевание.

[0114] «Устойчивый ответ» относится к устойчивому эффекту снижения роста опухоли после прекращения лечения. Например, размер опухоли может оставаться таким же или уменьшаться по сравнению с размером в начале фазы введения. В некоторых вариантах осуществления длительный ответ имеет продолжительность, по меньшей мере, такую же, как продолжительность лечения, по меньшей мере, 1,5X, 2,0X, 2,5X или 3,0X продолжительности лечения.

[0115] Используемый в настоящем описании термин «полный ответ» или «CR» относится к исчезновению всех целевых поражений; «частичный ответ» или «PR» относится как минимум к 30% уменьшению суммы самых длинных диаметров (SLD) целевых поражений, принимая за основу исходный уровень SLD; и «стабильное заболевание» или «SD» относится к событию, при котором отсутствует как достаточное сокращение целевых поражений, позволяющее отнести его к PR, так и достаточное увеличение, позволяющее отнести его к PD, принимая в качестве эталона наименьшую SLD с начала лечения.

[0116] Используемый в настоящем описании термин «выживаемость без прогрессирования» (PFS) относится к временному промежутку во время и после лечения, в течение которого заболевание, подвергаемое лечению (например, рак), не ухудшается. Выживаемость без прогрессирования может включать количество времени, в течение

которого у пациентов наблюдался полный или частичный ответ, а также количество времени, в течение которого у пациентов течение заболевания оставалось стабильным.

[0117] Используемый в настоящем описании термин «общая частота ответа» (ORR) относится к сумме частоты полного ответа (CR) и частоты частичного ответа (PR).

[0118] Используемый в настоящем описании термин «общая выживаемость» относится к проценту лиц в группе, которые, вероятно, останутся живыми через определенный промежуток времени.

[0119] Терапевтически эффективное количество лекарственного средства включает «профилактически эффективное количество», которое представляет собой любое количество лекарственного средства, которое при введении отдельно или в комбинации с противораковым средством субъекту, подверженному риску развития рака (например, субъекту, имеющему предзлокачественное состояние) или имеющему рецидив рака, ингибирует развитие или рецидив рака. В некоторых вариантах осуществления профилактически эффективное количество полностью предотвращает развитие или рецидив рака. «Ингибирование» развития или рецидива рака означает либо уменьшение вероятности развития или рецидива рака, либо полное предотвращение развития или рецидива рака.

[0120] Термин «доза, рассчитанная на вес», в контексте настоящего описания означает, что вводимую пациенту дозу рассчитывают, исходя из веса пациента. Например, когда пациенту с массой тела 60 кг требуется 3 мг/кг анти-CD30 антитела, можно рассчитать и использовать подходящее для введения количество анти-CD30 антитела (т.е. 180 мг).

[0121] Использование термина «постоянная доза» в отношении композиции по изобретению означает дозу, которую вводят пациенту без учета веса или площади поверхности тела (BSA) пациента. Следовательно, постоянная доза предоставляется не в виде дозы мг/кг, а в виде абсолютного количества агента (например, анти-CD30 антитела). Например, человек весом 60 кг и человек весом 100 кг будут получать одинаковую дозу антитела (например, 240 мг анти-CD30 антитела).

[0122] Фраза «фармацевтически приемлемый» указывает на то, что вещество или композиция должна быть химически и/или токсикологически совместима с другими ингредиентами, содержащимися в препарате, и/или млекопитающим, подвергаемым лечению.

[0123] Фраза «фармацевтически приемлемая соль» в контексте настоящего описания относится к фармацевтически приемлемым органическим или неорганическим солям соединения по изобретению. Типичные соли включают, без ограничения, сульфат, цитрат, ацетат, оксалат, хлорид, бромид, йодид, нитрат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, изоникотинат, лактат, салицилат, кислый цитрат, тартрат, олеат, таннат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкуронат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат «мезилат», этансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат, памоат (т.е. 1,1'-метилден-бис(2-гидрокси-3-

нафтоат)), соли щелочных металлов (например, натрия и калия), соли щелочноземельных металлов (например, магния) и соли аммония. Фармацевтически приемлемая соль может содержать включение другой молекулы, такой как ион ацетата, ион сукцината или другой противоион. Противоион может быть любым органическим или неорганическим фрагментом, который стабилизирует заряд исходного соединения. Кроме того, фармацевтически приемлемая соль может иметь в своей структуре более одного заряженного атома. В тех случаях, когда несколько заряженных атомов являются частью фармацевтически приемлемой соли, они могут содержать несколько противоионов. Следовательно, фармацевтически приемлемая соль может содержать один или более заряженных атомов и/или один или более противоионов.

[0124] Использование альтернативы (например, «или») означает либо одну, обе, либо любую комбинацию альтернатив. Используемое в настоящем описании единственное число следует понимать как относящееся к любому «одному или более» из перечисленных или указанных компонентов.

[0125] Термины «примерно» или «по существу включающий» относятся к значению или составу, которое находится в допустимом диапазоне ошибок для конкретного значения или состава, определенного специалистом в данной области техники, который будет частично зависеть от способа измерения или определения значения или состава, т.е. ограничения системы измерения. Например, «примерно» или «по существу включающий» может означать в пределах одного или более одного стандартного отклонения, принятого в данной области. Альтернативно, «примерно» или «по существу включающий» может означать диапазон до 20%. Кроме того, особенно в случае биологических систем или процессов, эти термины могут означать в пределах порядка величины или в пределах 5-кратного значения. Если в заявке и формуле изобретения указаны конкретные значения или составы, то, если не указано иное, предполагается, что значение «примерно» или «по существу включающий» находится в допустимом диапазоне ошибок для этого конкретного значения или состава.

[0126] Термины «один раз в неделю», «один раз каждые две недели» или любые другие подобные термины интервала дозирования, используемые в настоящем описании, означают приблизительные числа. «Один раз в неделю» может включать каждые семь дней \pm один день, т.е. каждые шесть дней или каждые восемь дней. «Раз в две недели» может включать каждые четырнадцать дней \pm три дня, т.е. каждые одиннадцать дней или каждые семнадцать дней. Подобные аппроксимации применяются, например, к одному разу каждые три недели, одному разу каждые четыре недели, одному разу каждые пять недель, одному разу каждые шесть недель и одному разу каждые двенадцать недель. В некоторых вариантах осуществления интервал дозирования один раз каждые шесть недель или один раз каждые двенадцать недель означает, что первую дозу можно вводить в любой день в течение первой недели, а следующую дозу можно вводить в любой день шестой или двенадцатой недели, соответственно. В других вариантах осуществления интервал дозирования один раз каждые шесть недель или один раз каждые двенадцать недель

означает, что первую дозу вводят в определенный день первой недели (например, в понедельник), а следующую дозу вводят в тот же день шестой или двенадцатой недели (т.е. понедельник), соответственно.

[0127] В контексте настоящего описания, любой диапазон концентрации, процентный диапазон, диапазон отношения или целочисленный диапазон следует понимать как включающий значение любого целого числа в указанном диапазоне и, при необходимости, его фракции (например, одну десятую и одну сотую целого числа), если не указано иное.

[0128] Различные аспекты изобретения описаны более подробно в приведенных ниже подразделах.

II. Способы по изобретению

[0129] В одном из аспектов вместо стандартных методов лечения используются способы, раскрытые в настоящем описании. Конъюгаты анти-CD30 антитело-лекарственное средство, раскрытые в настоящем описании, используются для снижения активности CD30⁺ регуляторных Т-клеток и/или увеличения отношения CD8⁺ Т-клеток к CD30⁺ регуляторным Т-клеткам у субъектов, имеющих рак, что может привести к улучшению лечения по сравнению со стандартными режимами лечебной терапии. В некоторых вариантах осуществления стандартная лечебная терапия используется в комбинации с любым способом, раскрытым в настоящем описании. Стандартные режимы лечебной терапии различных типов рака хорошо известны специалистам в данной области. Например, Национальная комплексная онкологическая сеть (NCCN), объединяющая 21 крупный онкологический центр в США, публикует Руководство по клинической практике NCCN в области онкологии (NCCN GUIDELINES®), в котором содержится подробная актуальная информация о стандартных режимах лечебной терапии широкого спектра раковых заболеваний (см. NCCN GUIDELINES®, 2014, доступно по адресу: www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp, последний доступ был осуществлен 14 мая 2014 года).

[0130] В некоторых вариантах осуществления терапия по настоящему изобретению может быть использована для лечения лимфомы (например, опухоли, происходящей от лимфомы). Лимфома представляет собой форму ракового заболевания, которая влияет на иммунную систему. Большинство лимфом относятся к двум категориям: лимфома Ходжкина (HL) и неходжкинская лимфома (NHL). NHL является наиболее распространенной формой лимфомы, на которую приходится примерно 90% всех случаев лимфом, тогда как на HL приходится только примерно 10% всех случаев лимфом. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления способов, представленных в настоящем описании, лимфома представляет собой HL. В других вариантах осуществления способов, представленных в настоящем описании, лимфома представляет собой NHL.

[0131] В 2017 г. Было зарегистрировано примерно 72000 новых случаев NHL (4,3% всех новых случаев раковых заболеваний) и 20000 смертей (3,4% всех случаев смертельных исходов от раковых заболеваний) в США. См. Howlader N et al., SEER Cancer Statistics

Review, 1975-2014, based on November 2016 SEER data submission. Диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL), наиболее распространенный подтип NHL, имеет частоту возникновения 7,14 на 100000 человек в год (P-Y), включая до 10% первичной средостенной В-клеточной лимфомы (PMBL). См. Dunleavy K et al., Blood 2015;125:33-39. Показатели заболеваемости периферической Т-клеточной лимфомой (PTCL) и синдромом грибковидного микоза/синдромом Сезари (MF/SS) составляют 0,60 и 0,52 на 100000 P-Y. См. Morton LM et al., Blood 2006; 107:265-276. В пределах двух основных категорий лимфом, HL и NHL, есть несколько определенных подгрупп лимфом. Лимфомы Ходжкина могут включать, без ограничения, классическую HL (сHL; например, узловую склерозирующую HL, смешанно-клеточную HL, богатую лимфоцитами HL и бедную лимфоцитами HL) и HL с преобладанием узловых лимфоцитов. Неходжкинские лимфомы могут включать, без ограничения, В-клеточные лимфомы (например, диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому Беркитта, иммунобластную крупноклеточную лимфому, В-лимфобластную лимфому из клеток-предшественников, и лимфому из клеток мантийной зоны) и Т-клеточные лимфомы (например, кожную Т-клеточную лимфому (CTCL), периферическую Т-клеточную лимфому (PTCL), грибковидный микоз, анапластическую крупноклеточную лимфому и Т-лимфобластную лимфому из клеток-предшественников).

[0132] В руководствах по лечению рецидивирующей/рефрактерной (R/R) NHL рекомендована многокомпонентная химиотерапия (в сочетании с таргетной терапией В-клеточных лимфом), брентуксимаб ведотин (BV), аутологичная или аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (HSCT) и/или лучевая терапия с добавлением местной терапии MF/SS. National Comprehensive Cancer Network, Non-Hodgkin Lymphoma (version 3.2016). 5-летняя относительная выживаемость при DLBCL, PTCL и MF/SS составляет 48%, 44% и 86%, соответственно. См. Han X et al., Cancer Causes Control 2008;19:841-858.

А. Конъюгаты анти-CD30 антитело-лекарственное средство

[0133] В одном из аспектов в терапии по настоящему изобретению используется анти-CD30 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. Рецепторы CD30 являются членами суперсемейства рецепторов фактора некроза опухолей, участвующих в ограничении пролиферативного потенциала аутореактивных CD8 эффекторных Т-клеток. Антитела, нацеленные на CD30, потенциально могут быть либо агонистами, либо антагонистами этих CD30-опосредованных активностей.

[0134] Мышиные анти-CD30 mAb, известные в данной области, получены путем иммунизации мышей клеточными линиями болезни Ходжкина (HD) или очищенным антигеном CD30. AC10, первоначально обозначенное как C10 (Bowen et al., 1993, J. Immunol. 151:5896-5906), характеризуется тем, что представляет собой анти-CD30 mAb, полученное для борьбы с человеческой линией NK-подобных клеток, YT (Bowen et al., 1993, J. Immunol. 151:5896-5906). Изначально, подтверждением сигнальной активности этого mAb служило снижение на клеточной поверхности уровня экспрессии молекул CD28 и

CD45, увеличение уровня экспрессии CD25 и индукция гомотипической адгезии после связывания C10 с клетками YT. Последовательности антитела AC10 приведены в SEQ ID NO: 1-16 и в таблице А ниже. См. также патент США № 7090843, включенный в настоящее описание в виде ссылки.

[0135] Как правило, антитела по изобретению иммуноспецифично связываются с CD30 и оказывают цитостатическое и цитотоксическое действие на злокачественные клетки при болезни Ходжкина. Антитела по изобретению предпочтительно являются моноклональными и могут представлять собой полиспецифические, человеческие, гуманизированные или химерные антитела, одноцепочечные антитела, фрагменты Fab, фрагменты F(ab'), фрагменты, полученные из библиотеки экспрессии Fab, и CD30-связывающие фрагменты любого из указанных выше. Молекулы иммуноглобулина по изобретению могут быть любого типа (например, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA и IgY), класса (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2) или подкласса молекулы иммуноглобулина.

[0136] В некоторых вариантах осуществления изобретения антитела представляют собой антигенсвязывающие фрагменты человеческих антител по настоящему изобретению и включают, без ограничения, Fab, Fab' и F(ab')₂, Fd, одноцепочечные Fv (scFv), связанные дисульфидными мостиками одноцепочечные антитела Fv (sdFv) и фрагменты, содержащие домен VL или VH. Антигенсвязывающие фрагменты антител, включая одноцепочечные антитела, могут содержать вариабельную область(и) отдельно или в комбинации со всей совокупностью или частью из следующего: шарнирной области, доменов CH1, CH2, CH3 и CL. Также в описание включены антигенсвязывающие фрагменты, содержащие любую комбинацию вариабельной области(ей) с шарнирной областью, доменами CH1, CH2, CH3 и CL. Предпочтительно антитела являются человеческими, мышьиными (например, мышьиными и крысиными), ослиными, овечьими, кроличьими, козьими, антителами морской свинки, верблюжьими, лошадиными или куриными.

[0137] Антитела по настоящему изобретению могут быть моноспецифическими, биспецифическими, триспецифическими или иметь более широкий спектр специфичности. Полиспецифические антитела могут быть специфическими к разным эпитопам CD30 или могут быть специфическими как к CD30, так и к гетерологичному белку. См., например, публикации PCT WO 93/17715; WO 92/08802; WO 91/00360; WO 92/05793; Tutt et al., 1991, J. Immunol. 147:60-69; патенты США № 4474893; 4714681; 4925648; 5573920; 5601819; Kostelny et al., 1992, J. Immunol. 148:1547-1553.

[0138] Антитела по настоящему изобретению могут быть описаны или указаны в терминах конкретных CDR, которые они включают. В определенных вариантах осуществления антитела по изобретению содержат одну или более CDR AC10. Изобретение охватывает антитело или его производное, содержащее вариабельный домен тяжелой или легкой цепи, причем указанный вариабельный домен включает (a) набор из трех CDR, причем указанный набор CDR происходит от моноклонального антитела AC10, и (b) набор из четырех каркасных областей, причем указанный набор каркасных областей отличается

от набора каркасных областей в моноклональном антителе AC10, и причем указанное антитело или его производное иммуноспецифично связывается с CD30.

[0139] В одном из аспектов анти-CD30 антитело представляет собой AC10. В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антитело представляет собой сAC10. сAC10 представляет собой химерное моноклональное антитело IgG1, которое специфически связывается с CD30. сAC10 индуцирует *in vitro* остановку роста клеточных линий CD30⁺ и обладает выраженной противоопухолевой активностью в мышинной модели ксенотрансплантата тяжелого комбинированного иммунодефицита (SCID) при болезни Ходжкина. См. Francisco et al., Blood 102 (4):1458-64 (2003). Антитело AC10 и антитело сAC10 описаны в патенте США № 9211319 и патенте № 7090843.

[0140] В одном из аспектов предлагаются анти-CD30 антитела, которые конкурируют за связывание CD30 с антителом AC10 и/или антителом сAC10. Также предоставляются анти-CD30 антитела, которые связываются с тем же эпитопом, что и антитело AC10 и антитело сAC10.

[0141] В одном из аспектов настоящее изобретение относится к анти-CD30 антителу, содержащему 1, 2, 3, 4, 5 или 6 последовательностей CDR антитела AC10. В одном из аспектов в настоящем описании представлено анти-CD30 антитело, содержащее 1, 2, 3, 4, 5 или 6 последовательностей CDR антитела сAC10. В некоторых вариантах осуществления CDR представляет собой CDR по Кабат или CDR по Чотиа.

[0142] В одном из аспектов в настоящем описании представлено анти-CD30 антитело, содержащее вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, причем вариабельная область тяжелой цепи включает (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, и (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; и/или причем вариабельная область легкой цепи содержит (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, и (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6.

[0143] Анти-CD30 антитело, раскрытое в настоящем описании, может содержать любую подходящую последовательность каркасной области вариабельного домена при условии, что антитело сохраняет способность связывать CD30 (например, человеческий CD30). Используемые в настоящем описании каркасные области тяжелой цепи обозначены как «HC-FR1-FR4», а каркасные области легкой цепи обозначены как «LC-FR1-FR4». В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антитело содержит последовательность каркасной области вариабельного домена тяжелой цепи SEQ ID NO: 9, 10, 11 и 12 (HC-FR1, HC-FR2, HC-FR3 и HC-FR4, соответственно). В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антитело содержит последовательность каркасной области вариабельного домена легкой цепи SEQ ID NO: 13, 14, 15 и 16 (LC-FR1, LC-FR2, LC-FR3 и LC-FR4, соответственно).

[0144] В одном из вариантов осуществления анти-CD30 антитело содержит

вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность каркасной области и гипервариабельные области, причем последовательность каркасной области содержит аминокислотные последовательности HC-FR1-HC-FR4 SEQ ID NO: 9 (HC-FR1), SEQ ID NO: 10 (HC-FR2), SEQ ID NO: 11 (HC-FR3) и SEQ ID NO: 12 (HC-FR4), соответственно; CDR-H1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; CDR-H2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; и CDR-H3 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3.

[0145] В одном из вариантов осуществления анти-CD30 антитело содержит вариабельный домен легкой цепи, содержащий последовательность каркасной области и гипервариабельные области, причем последовательность каркасной области включает аминокислотные последовательности LC-FR1-LC-FR4 SEQ ID NO: 13 (LC-FR1), SEQ ID NO: 14 (LC-FR2), SEQ ID NO: 15 (LC-FR3) и SEQ ID NO: 16 (LC-FR4), соответственно; CDR-L1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4; CDR-L2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и CDR-L3 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6.

[0146] В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антител, раскрытых в настоящем описании, вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность

QIQLQQSGPEVVKPGASVKISCKASGYTFTDYYITWVKQKPGQGLEWIGWIYPGSGNTK
YNEKFKGKATLTVDTSSSTAFMQLSSLTSEDVAVYFCANYGNYWFAYWGQGTQVTVS
A (SEQ ID NO: 7), и вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность

DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDFDGD SYMNWYQQKPGQPPKVLIIAASNLE
SGIPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQSNEDPWTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO:
8).

[0147] В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антител, раскрытых в настоящем описании, последовательности CDR тяжелой цепи включают следующие:

- a) CDR-H1 (DYYIT (SEQ ID NO:1));
- b) CDR-H2 (WIYPGSGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO:2)); и
- c) CDR-H3 (YGNWYWFAY (SEQ ID NO:3)).

[0148] В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антител, раскрытых в настоящем описании, последовательности FR тяжелой цепи включают следующие:

- a) HC-FR1 (QIQLQQSGPEVVKPGASVKISCKASGYTFT (SEQ ID NO:9));
- b) HC-FR2 (WVKQKPGQGLEWIG (SEQ ID NO:10));
- c) HC-FR3 (KATLTVDTSSSTAFMQLSSLTSEDVAVYFCAN (SEQ ID NO:11)); и
- d) HC-FR4 (WGQGTQVTVSA (SEQ ID NO:12)).

[0149] В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антител, раскрытых в настоящем описании, последовательности CDR легкой цепи включают следующие:

- a) CDR-L1 (KASQSVDFDGD SYMN (SEQ ID NO:4));
- b) CDR-L2 (AASNLES (SEQ ID NO:5)); и

c) CDR-L3 (QQSNEDPWT (SEQ ID NO:6)).

[0150] В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антител, раскрытых в настоящем описании, последовательности FR легкой цепи включают следующие:

- a) LC-FR1 (DIVLTQSPASLAVSLGQRATISC (SEQ ID NO:13));
- b) LC-FR2 (WYQQKPGQPPKVLII (SEQ ID NO:14));
- c) LC-FR3 (GIPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYC (SEQ ID NO:15)); и
- d) LC-FR4 (FGGGTKLEIK (SEQ ID NO:16)).

[0151] В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании представлено анти-CD30 антитело, которое связывается с CD30 (например, человеческим CD30), причем антитело содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, причем антитело содержит:

(a) переменный домен тяжелой цепи, содержащий:

- (1) HC-FR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:9;
- (2) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1;
- (3) HC-FR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10;
- (4) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2;
- (5) HC-FR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11;
- (6) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; и
- (7) HC-FR4, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12;

и/или

(a) переменный домен легкой цепи, содержащий:

- (1) LC-FR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13;
- (2) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4;
- (3) LC-FR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:14;
- (4) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5;
- (5) LC-FR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15;
- (6) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6; и
- (7) LC-FR4, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16.

[0152] В одном из аспектов настоящее изобретение относится к анти-CD30 антителу, содержащему переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7 и/или содержащему переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

[0153] В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании представлено анти-CD30 антитело, содержащее переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 7. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности

последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 7, содержит замены (например, консервативные замены), вставки или делеции относительно эталонной последовательности и сохраняет способность связываться с CD30 (например, человеческим CD30). В некоторых вариантах осуществления в SEQ ID NO: 7 замещено, вставлено и/или удалено в общей сложности от 1 до 10 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления замены, вставки или делеции (например, 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислот) происходят в областях за пределами CDR (т.е. в FR). В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антитело содержит последовательность переменного домена тяжелой цепи SEQ ID NO: 7, включая пост-трансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления переменный домен тяжелой цепи содержит одну, две или три CDR, выбранные из: (a) CDR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, (b) CDR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, и (c) CDR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3.

[0154] В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании представлено анти-CD30 антитело, содержащее переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 8, содержит замены (например, консервативные замены), вставки или делеции относительно эталонной последовательности и сохраняет способность связываться с CD30 (например, человеческим CD30). В некоторых вариантах осуществления в SEQ ID NO: 8 замещено, вставлено и/или удалено в общей сложности от 1 до 10 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления замены, вставки или делеции (например, 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислот) происходят в областях за пределами CDR (т.е. в FR). В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антитело содержит последовательность переменного домена легкой цепи SEQ ID NO: 8, включая пост-трансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления переменный домен легкой цепи содержит один, два или три CDR, выбранные из: (a) CDR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, (b) CDR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, и (c) CDR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6.

[0155] В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антитело содержит переменный домен тяжелой цепи, как в любом из вариантов осуществления, представленных выше, и переменный домен легкой цепи, как в любом из вариантов осуществления, представленных выше. В одном из вариантов осуществления антитело содержит последовательность переменного домена тяжелой цепи SEQ ID NO: 7 и последовательность переменного домена легкой цепи SEQ ID NO: 8, включая пост-

трансляционные модификации этих последовательностей.

[0156] В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антитело конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство содержит: i) CDR1 тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 1, CDR2 тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 2, и CDR3 тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 3; и ii) CDR1 легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 4, CDR2 легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 5, и CDR3 легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 6.

[0157] В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антитело конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство содержит: i) аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 7, и ii) аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 8.

[0158] В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антитело конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство является моноклональным антителом.

[0159] В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антитело конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство является химерным антителом AC10.

[160] Антитела по настоящему изобретению также могут быть описаны или определены с точки зрения их сродства связывания с CD30. Предпочтительное сродство связывания включает сродство связывания с константой диссоциации или Kd менее 5×10^2 М, 10^{-2} М, 5×10^{-3} М, 10^{-3} М, 5×10^{-4} М, 10^{-4} М, 5×10^{-5} М, 10^{-5} М, 5×10^{-6} М, 10^{-6} М, 5×10^{-7} М, 10^{-7} М, 5×10^{-8} М, 10^{-8} М, 5×10^{-9} М, 10^{-9} М, 5×10^{-10} М, 10^{-10} М, 5×10^{-11} М, 10^{-11} М, 5×10^{-12} М, 10^{-12} М, 5×10^{-13} М, 10^{-13} М, 5×10^{-14} М, 10^{-14} М, 5×10^{-15} М или 10^{-15} М.

[0161] Существует пять классов иммуноглобулинов: IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, имеющих тяжелые цепи, обозначенные α , δ , ϵ , γ и μ , соответственно. Классы γ и α дополнительно подразделяются на подклассы, например, у людей экспрессируются следующие подклассы: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2. Антитела IgG1 могут существовать в нескольких полиморфных вариантах, называемых аллотипами (обзор которых можно найти в Jefferis and Lefranc 2009. mAbs Vol. 1, Issue 4, 1-7), любой из которых подходит для использования в некоторых вариантах осуществления, раскрытых в настоящем описании. Распространенными аллотипными вариантами в популяциях человека являются аллотипы, которые обозначены буквами a, f, n, z или их комбинации. В любом из вариантов осуществления настоящего изобретения антитело может содержать Fc-область тяжелой цепи, содержащую Fc-область человеческого IgG. В других вариантах осуществления Fc-область человеческого IgG содержит человеческий IgG1.

[0162] В одном из аспектов изобретения предложены полинуклеотиды, кодирующие анти-CD30 антитела, такие как анти-CD30 антитела, представленные в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления предоставлены векторы, содержащие полинуклеотиды, кодирующие анти-CD30 антитела, раскрытые в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления предоставлены клетки-хозяева, содержащие такие векторы. В другом аспекте изобретения предложены композиции, содержащие раскрытые

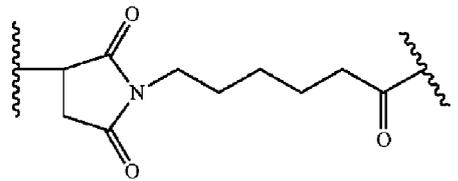
в настоящем описании анти-CD30 антитела или полинуклеотиды, кодирующие раскрытые в настоящем описании анти-CD30 антитела.

[0163] Антитела также включают производные, которые модифицированы, например, путем ковалентного присоединения любого типа молекулы к антителу при условии, что такое ковалентное присоединение не препятствует связыванию антитела с CD30 или оказанию цитостатического или цитотоксического эффекта на HD клетки. Например, без ограничения, производные антител включают антитела, которые модифицированы, например, путем гликозилирования, ацетилирования, ПЭГилирования, фосфилирования, амидирования, дериватизации известными защитными/блокирующими группами, протеолитического расщепления, связывания с клеточным лигандом или другим белком и т.д. Любая из многочисленных химических модификаций может быть осуществлена с помощью известных методов, включая, без ограничения, специфическое химическое расщепление, ацетилирование, формилирование, метаболический синтез туникамицина и т.д. Кроме того, производное может содержать одну или более классических аминокислот.

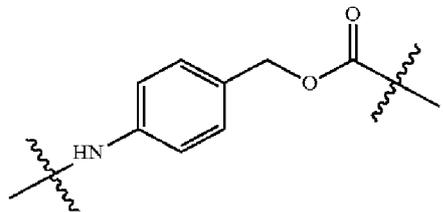
[0164] В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антитело конъюгировано с терапевтическим агентом (например, конъюгат анти-CD30 антитела с лекарственным средством). В некоторых вариантах осуществления терапевтический агент содержит противоопухолевый агент (например, антимиотический агент). В некоторых вариантах осуществления терапевтический агент выбирают из группы, состоящей из монометилауристатина E (ММАЕ), монометилауристатина F (ММАF), аналогов ауристатиновых лекарственных веществ, кантанзиноидов, майтанзиноидов (например, майтанзина; DM), доластатинов, криптофицина, дуокармицина, производных дуокармицина, эсперамицина, калихеамицина, пиролобензодиазепина (ПБД) и любой их комбинации. В одном из конкретных вариантов осуществления анти-CD30 антитело конъюгировано с ММАЕ. Антитело может быть конъюгировано по меньшей мере с одной, по меньшей мере двумя, по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя, по меньшей мере пятью, по меньшей мере шестью, по меньшей мере семью, по меньшей мере восемью, по меньшей мере девятью или по меньшей мере десятью молекулами терапевтического агента (например, ММАЕ). В одном из вариантов осуществления анти-CD30 антитело конъюгировано с четырьмя молекулами терапевтического агента, например с четырьмя молекулами ММАЕ. В одном из конкретных вариантов осуществления анти-CD30 антитело конъюгировано с ММАF. Антитело может быть конъюгировано по меньшей мере с одной, по меньшей мере двумя, по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя, по меньшей мере пятью, по меньшей мере шестью, по меньшей мере семью, по меньшей мере восемью, по меньшей мере девятью или по меньшей мере десятью молекулами терапевтического агента (например, ММАF). В одном из вариантов осуществления анти-CD30 антитело конъюгировано с четырьмя молекулами терапевтического агента, например четырьмя молекулами ММАF.

[0165] В некоторых вариантах осуществления конъюгат анти-CD30 антитело-

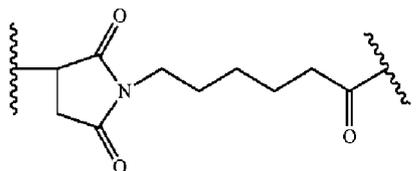
лекарственное средство дополнительно содержит линкер между терапевтическим агентом и антителом. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит одну или более встречающихся в природе аминокислот, одну или более не встречающихся в природе (например, синтетических) аминокислот, химический линкер или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой расщепляемый линкер, например расщепляемый протеазой линкер. В некоторых вариантах осуществления линкер специфически расщепляется при поглощении клеткой-мишенью, например, при поглощении клеткой, экспрессирующей CD30. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер, имеющий формулу: «-МС-vc-РАВ-» или «-МС-val-cit-РАВ-», где «МС» относится к малеимидокапроильной вставке, имеющей следующую структуру:



«vc» и «val-cit» относятся к дипептиду валин-цитруллин, а РАВ относится к саморасщепляющемуся спейсеру, имеющему следующую структуру:



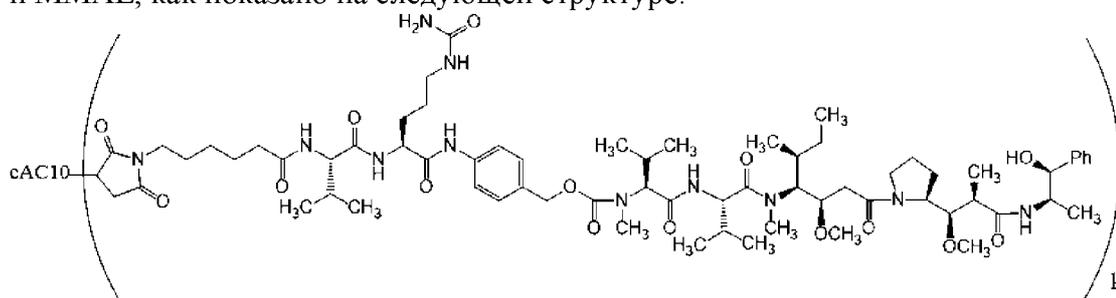
[0166] В некоторых вариантах осуществления расщепление линкера активирует цитотоксическую активность терапевтического агента. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой нерасщепляемый линкер. В некоторых вариантах осуществления нерасщепляемый линкер имеет формулу: «-МС-», где «МС» относится к малеимидокапроильной вставке, имеющей следующую структуру:



[0167] В некоторых вариантах осуществления конъюгаты антитело-лекарственное средство содержат анти-CD30 антитело, ковалентно связанное с ММАЕ через линкер vc-РАВ. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство

доставляется субъекту в виде фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемые в настоящем описании конъюгаты анти-CD30 антитело-лекарственное средство являются такими, как описано в патенте США № 9,211,319, включенном в настоящее описание в виде ссылки.

[0168] В одном из вариантов осуществления конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство содержит брентуксимаб ведотин. В одном из конкретных вариантов осуществления конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство представляет собой брентуксимаб ведотин. Брентуксимаб ведотин (BV; также известный как «ADCETRIS®») представляет собой конъюгат направленного на CD30 антитела с лекарственным средством (ADC), содержащий химерное анти-CD30 антитело (сAC10), терапевтический агент (ММАЕ) и расщепляемый протеазой линкер, находящийся между сAC10 и ММАЕ, как показано на следующей структуре:



[0169] Отношение лекарственного средства к антителу или нагрузка лекарственного средства представлено в структуре брентуксимаба ведотина символом «р» и варьирует в пределах целочисленных значений от 1 до 8. Средняя нагрузка лекарственного средства брентуксимаб ведотина в фармацевтической композиции составляет примерно 4. ADCETRIS® одобрен FDA для лечения пациентов с лимфомой Ходжкина после неудачной трансплантации аутологичных стволовых клеток (ASCT) или после неудачного лечения по меньшей мере двумя предшествующими курсами многокомпонентной химиотерапии у пациентов, которые не являются кандидатами на ASCT, и для лечения пациентов с системной анапластической крупноклеточной лимфомой после неудачного лечения по меньшей мере одним предшествующим курсом многокомпонентной химиотерапии.

[0170] В одном из вариантов осуществления анти-CD30 антитело представляет собой анти-CD30 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое связывается с тем же эпитопом, что и сAC10, например, с тем же эпитопом, что и брентуксимаб ведотин. В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антитело представляет собой антитело, которое имеет те же CDR, что и сAC10, например те же CDR, что и брентуксимаб ведотин. Ожидается, что антитела, которые связываются с одним и тем же эпитопом, обладают функциональными свойствами, очень схожими с таковыми у сAC10, благодаря их связыванию с той же областью эпитопа в CD30. Эти антитела могут быть легко идентифицированы по их способности, например, перекрестно конкурировать с сAC10 в стандартных анализах связывания CD30, таких как анализ Вiasore, анализы ELISA или проточная цитометрия.

[0171] В некоторых вариантах осуществления антитела, которые вступают в перекрестную конкуренцию за связывание с человеческим CD30 или которые связываются с той же областью эпитопа человеческого CD30, что и сAC10, представляют собой моноклональные антитела. Для введения субъектам-людям эти перекрестно конкурирующие антитела могут быть химерными антителами или могут быть гуманизированными или человеческими антителами. Такие химерные, гуманизированные или человеческие моноклональные антитела могут быть получены и выделены способами, хорошо известными в данной области. Анти-CD30 антитела, используемые в способах по настоящему изобретению, также включают антигенсвязывающие части вышеуказанных антител.

[0172] В других вариантах осуществления анти-CD30 антитело или его антигенсвязывающая часть представляет собой химерное, гуманизированное или человеческое моноклональное антитело или его часть. В некоторых вариантах осуществления для лечения являющегося человеком субъекта антитело представляет собой гуманизированное антитело. В других вариантах осуществления для лечения являющегося человеком субъекта антитело представляет собой человеческое антитело. Могут быть использованы антитела изотипа IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

В. Методы модуляции иммунного ответа

[0173] В одном из аспектов настоящее изобретение относится к способу снижения активности CD30⁺ регуляторных Т-клеток (Treg) у субъекта, страдающего раком, включающему введение субъекту конъюгата антитело-лекарственное средство, причем конъюгат антитело-лекарственное средство содержит анти-CD30 антитело или его антигенсвязывающую часть, конъюгированную с монOMETИЛАУРИСТАТИНОМ.

[0174] В некоторых вариантах осуществления снижение активности CD30⁺ Treg клеток включает уменьшение количества CD30⁺ Treg клеток. В некоторых вариантах осуществления количество CD30⁺ Treg клеток уменьшается относительно количества одного или более других типов CD4⁺ Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления один или более других типов CD4⁺ Т-клеток включают Th1-клетки, Th2-клетки или Th17-клетки. В некоторых вариантах осуществления один или более других типов CD4⁺ Т-клеток включают CD30⁺ Th1-клетки, CD30⁺ Th2-клетки или CD30⁺ Th17-клетки. В некоторых вариантах осуществления количество CD30⁺ Treg клеток уменьшается относительно количества CD30⁺ Treg клеток у субъекта до введения конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления количество CD30⁺ Treg клеток уменьшается относительно количества CD30⁺ Treg клеток у субъекта, который не получал лечение конъюгатом антитело-лекарственное средство.

[0175] В некоторых вариантах осуществления снижение активности CD30⁺ Treg клеток включает снижение функции CD30⁺ Treg-клеток. В некоторых вариантах осуществления снижение функции CD30⁺ Treg-клеток происходит относительно функции CD30⁺ Treg клеток у субъекта до введения конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления снижение функции CD30⁺ Treg клеток происходит

относительно функции CD30⁺ Treg клеток у субъекта, который не получал лечение конъюгатом антитело-лекарственное средство.

[0176] В некоторых вариантах осуществления CD30⁺ Treg клетки представляют собой CD30⁺ индуцибельные регуляторные Т-клетки (iTreg) или CD30⁺ периферические регуляторные Т-клетки (pTreg).

[0177] В некоторых вариантах осуществления монометилауристатин представляет собой монометилауристатин E (ММАЕ). В некоторых вариантах осуществления монометилауристатин представляет собой монометилауристатин F (ММАF).

[0178] В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антитело представляет собой моноклональное анти-CD30 антитело AC10. В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антитело представляет собой cAC10. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой брентуксимаб ведотин.

[0179] В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антитело содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, причем переменная область тяжелой цепи содержит:

- (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1;
 - (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; и
 - (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; и
- причем переменная область легкой цепи содержит:
- (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4;
 - (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и
 - (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6.

[0180] В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

[0181] В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство дополнительно содержит линкер, расположенный между анти-CD30 антителом или его антигенсвязывающей частью и монометилауристатином. В некоторых вариантах осуществления линкер выбирают из группы, состоящей из расщепляемого линкера и нерасщепляемого линкера. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер. В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептидный линкер имеет формулу: -МС-vc-РАВ-. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой нерасщепляемый линкер, имеющий формулу: -МС-.

[0182] В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение от рака. В некоторых вариантах осуществления у субъекта отсутствовал ответ на лечение или возник рецидив после лечения первой линии. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечение от рака.

[0183] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лимфому. В

некоторых вариантах осуществления лимфома представляет собой Т-клеточную лимфому. В некоторых вариантах осуществления лимфома представляет собой В-клеточную лимфому.

[0184] В некоторых вариантах осуществления лимфома представляет собой неходжкинскую лимфому. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение от неходжкинской лимфомы, при этом у субъекта отсутствовал ответ на лечение или возник рецидив после лечения первой линии. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечение от неходжкинской лимфомы. В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой лимфому из зрелых Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), периферическую Т-клеточную лимфому (PTCL), анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL) или кожную Т-клеточную лимфому (CTCL). В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой кожную Т-клеточную лимфому (CTCL). В некоторых вариантах осуществления кожная Т-клеточная лимфома (CTCL) представляет собой грибовидный микоз (MF). В некоторых вариантах осуществления грибовидный микоз представляют собой CD30-положительный грибовидный микоз (MF). В некоторых вариантах осуществления кожная Т-клеточная лимфома (CTCL) представляет собой первичную кожную анапластическую крупноклеточную лимфому (pcALCL). В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал системное лечение. В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL). В некоторых вариантах осуществления анапластическая крупноклеточная лимфома (ALCL) представляет собой системную анапластическую крупноклеточную лимфому (sALCL).

[0185] В некоторых вариантах осуществления лимфома представляет собой лимфому Ходжкина. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение от лимфомы Ходжкина, при этом у субъекта отсутствовал ответ на лечение или возник рецидив после лечения первой линии. В некоторых вариантах осуществления у субъекта возник рецидив после трансплантации аутологичных стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления у субъекта возник рецидив после лечения первой линии, и субъекту не показана трансплантация аутологичных стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечение от лимфомы Ходжкина. В некоторых вариантах осуществления лимфома Ходжкина представляет собой классическую лимфому Ходжкина (cHL). В некоторых вариантах осуществления классическая лимфома Ходжкина (cHL) представляет собой запущенную cHL. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение от cHL. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечение от cHL.

[0186] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение одного или более дополнительных терапевтических агентов, способных модулировать иммунный ответ. В некоторых вариантах осуществления один или более

дополнительных терапевтических агентов не являются антителом или его антигенсвязывающим фрагментом. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

[0187] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение одного или более дополнительных терапевтических агентов. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой курс химиотерапии, состоящий, по существу, из доксорубицина, винбластина и дакарбазина (AVD). В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой курс химиотерапии, состоящий, по существу, из циклофосфамида, доксорубицина и преднизона (СНР). В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой алкилирующий агент, антрациклин, антибиотик, антифолат, антимаетаболит, антитубулиновый агент, ауристатин, сенсбилизатор химиотерапии, агент, связывающий малую бороздку ДНК, ингибитор репликации ДНК, дуокармицин, этопозид, фторированный пиримидин, лекситропсин, нитрозомочевину, платинол, пуриновый антимаетаболит, пурамицин, сенсбилизатор радиации, стероид, таксан, ингибитор топоизомеразы и/или алкалоид барвинка. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов выбирают из группы, состоящей из адриамицина, андрогена, антрамицина (АМС), аспарагиназы, 5-азациитидина, азатиоприна, блеомицина, бусульфана, бутионинсульфоксимины, камптотецина, карбоплатина, кармустина (BSNU), СС-1065, хлорамбуцила, цисплатина, колхицина, циклофосфамида, цитарабина, цитидин-арабинозида, цитохалазина В, дакарбазина, дактиномицина (ранее актиномицина), даунорубицина, декарбазина, доцетаксела, доксорубицина, эстрогена, 5-фтордезоксинуридина, 5-фторурацила, грамицидина D, гидроксиданорубицина, гидроксимочевины, идарубицина, ифосфамида, иринотекана, ломустина (CCNU), мехлорэтамину, мелфалана, 6-меркаптопурина, метотрексата, митрамицина, митомицина С, митоксантрона, нитроимидазола, паклитаксела, пликамицина, преднизона, преднизолона, прокарбазина, стрептозотоцина, тенопозида, 6-тиогуанина, тиотепа, топотекана, винбластина, винкристина, винорелбина, VP-16 и VM-26. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

[0188] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет сНЛ, которая ранее не подвергалась лечению, и один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой адриамицин, дакарбазин и винбластин. В некоторых вариантах осуществления сНЛ представляет собой запущенную сНЛ.

[0189] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет лимфому из зрелых Т-клеток, которая ранее не подвергалась лечению, и один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой циклофосфамид, гидроксиданорубицин и преднизон.

[0190] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет лимфому из зрелых Т-клеток, которая ранее не подвергалась лечению, и один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой циклофосфамид, гидроксидаунорубицин и преднизолон.

[0191] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает лечение субъекта облучением.

[0192] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу увеличения отношения $CD8^+$ Т-клеток к $CD30^+$ регуляторным Т-клеткам (Treg) у субъекта, страдающего раком, включающему введение субъекту конъюгата антитело-лекарственное средство, причем конъюгат антитело-лекарственное средство содержит анти- $CD30$ антитело или его антигенсвязывающую часть, конъюгированную с монометилауристатином. В некоторых вариантах осуществления отношение $CD8^+$ Т-клеток к $CD30^+$ Treg клеткам увеличивается относительно отношения $CD8^+$ Т-клеток к $CD30^+$ Treg клеткам у субъекта до введения конъюгата антитело-лекарственное средство.

[0193] В некоторых вариантах осуществления $CD30^+$ Treg клетки представляют собой $CD30^+$ индуцибельные регуляторные Т-клетки (iTreg) или $CD30^+$ периферические регуляторные Т-клетки (pTreg).

[0194] В некоторых вариантах осуществления монометилауристатин представляет собой монометилауристатин E (MMAE). В некоторых вариантах осуществления монометилауристатин представляет собой монометилауристатин F (MMAF).

[0195] В некоторых вариантах осуществления анти- $CD30$ антитело представляет собой моноклональное анти- $CD30$ антитело AC10. В некоторых вариантах осуществления анти- $CD30$ антитело представляет собой cAC10. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой брентуксимаб ведотин.

[0196] В некоторых вариантах осуществления анти- $CD30$ антитело содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, причем переменная область тяжелой цепи содержит:

- (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1;
 - (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; и
 - (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; и
- причем переменная область легкой цепи содержит:
- (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4;
 - (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5;
 - (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6.

[0197] В некоторых вариантах осуществления анти- $CD30$ антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

[0198] В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство дополнительно содержит линкер, расположенный между анти- $CD30$ антителом

или его антигенсвязывающей частью и монометилауристатином. В некоторых вариантах осуществления линкер выбирают из группы, состоящей из расщепляемого линкера и нерасщепляемого линкера. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер. В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептидный линкер имеет формулу: -МС-vc-РАВ-. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой нерасщепляемый линкер, имеющий формулу: -МС-.

[0199] В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение от рака. В некоторых вариантах осуществления у субъекта отсутствовал ответ на лечение или возник рецидив после лечения первой линии. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечение от рака.

[0200] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лимфому. В некоторых вариантах осуществления лимфома представляет собой Т-клеточную лимфому. В некоторых вариантах осуществления лимфома представляет собой В-клеточную лимфому.

[0201] В некоторых вариантах осуществления лимфома представляет собой неходжкинскую лимфому. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение от неходжкинской лимфомы, при этом у субъекта отсутствовал ответ на лечение или возник рецидив после лечения первой линии. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечение от неходжкинской лимфомы. В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой лимфому из зрелых Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), периферическую Т-клеточную лимфому (PTCL), анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL) или кожную Т-клеточную лимфому (CTCL). В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой кожную Т-клеточную лимфому (CTCL). В некоторых вариантах осуществления кожная Т-клеточная лимфома (CTCL) представляет собой грибовидный микоз (MF). В некоторых вариантах осуществления грибовидный микоз представляют собой CD30-положительный грибовидный микоз (MF). В некоторых вариантах осуществления кожная Т-клеточная лимфома (CTCL) представляет собой первичную кожную анапластическую крупноклеточную лимфому (pcALCL). В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал системное лечение. В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL). В некоторых вариантах осуществления анапластическая крупноклеточная лимфома (ALCL) представляет собой системную анапластическую крупноклеточную лимфому (sALCL).

[0202] В некоторых вариантах осуществления лимфома представляет собой лимфому Ходжкина. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение от лимфомы Ходжкина, при этом у субъекта отсутствовал ответ на лечение или возник рецидив после лечения первой линии. В некоторых вариантах осуществления у субъекта

возник рецидив после трансплантации аутологичных стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления у субъекта возник рецидив после лечения первой линии, и субъекту не показана трансплантация аутологичных стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечение от лимфомы Ходжкина. В некоторых вариантах осуществления лимфома Ходжкина представляет собой классическую лимфому Ходжкина (сНЛ). В некоторых вариантах осуществления классическая лимфома Ходжкина (сНЛ) представляет собой запущенную сНЛ. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение от сНЛ. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечение от сНЛ.

[0203] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение одного или более дополнительных терапевтических агентов, способных модулировать иммунный ответ. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов не являются антителом или его антигенсвязывающим фрагментом. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

[0204] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение одного или более дополнительных терапевтических агентов. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой курс химиотерапии, состоящий, по существу, из доксорубицина, винбластина и дакарбазина (AVD). В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой курс химиотерапии, состоящий, по существу, из циклофосфида, доксорубицина и преднизона (СНР). В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой алкилирующий агент, антрациклин, антибиотик, антифолат, антиметаболит, антитубулиновый агент, ауристатин, сенсбилизатор химиотерапии, агент, связывающий малую бороздку ДНК, ингибитор репликации ДНК, дуокармицин, этопозид, фторированный пиримидин, лекситропсин, нитрозомочевину, платинол, пуриновый антиметаболит, пуромидин, сенсбилизатор радиации, стероид, таксан, ингибитор топоизомеразы и/или алкалоид барвинка. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов выбирают из группы, состоящей из адриамицина, андрогена, антрамицина (АМС), аспарагиназы, 5-азациитидина, азатиоприна, блеомицина, бусульфана, бутининсульфоксимины, камптотецина, карбоплатина, кармустина (BSNU), СС-1065, хлорамбуцила, цисплатина, колхицина, циклофосфида, цитарабина, цитидин-арабинозида, цитохалазина В, дакарбазина, дактиномицина (ранее актиномицина), даунорубицина, декарбазина, доцетаксела, доксорубицина, эстрогена, 5-фтордезоксинуридина, 5-фторурацила, грамицидина D, гидроксидоунорубицина, гидроксимочевины, идарубицина, ифосфида, иринотекана, ломустина (CCNU), мехлорэтамидина, мелфалана, 6-меркаптопурина, метотрексата, митрамицина, митомицина С, митоксантрона, нитроимидазола, паклитаксела, пликамицина, преднизона,

преднизолона, прокарбазина, стрептозотоцина, тенопозида, 6-тиогуанина, тиотепа, топотекана, винбластина, винкристина, винорелбина, VP-16 и VM-26. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

[0205] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет сНЛ, которая ранее не подвергалась лечению, и один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой адриамицин, дакарбазин и винбластин. В некоторых вариантах осуществления сНЛ представляет собой запущенную сНЛ.

[0206] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет лимфому из зрелых Т-клеток, которая ранее не подвергалась лечению, и один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой циклофосфамид, гидроксиданорубицин и преднизон.

[0207] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет лимфому из зрелых Т-клеток, которая ранее не подвергалась лечению, и один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой циклофосфамид, гидроксиданорубицин и преднизолон.

[0208] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает лечение субъекта облучением.

[0209] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу модуляции иммунного ответа у субъекта, страдающего раком, включающему введение субъекту конъюгата антитело-лекарственное средство, причем конъюгат антитело-лекарственное средство содержит анти-CD30 антитело или его антигенсвязывающую часть, конъюгированную с монометилауристатином, где модуляция включает увеличение отношения CD8⁺ Т-клеток к CD30⁺ регуляторным Т-клеткам (Treg) у субъекта. В некоторых вариантах осуществления отношение CD8⁺ Т-клеток к CD30⁺ Treg клеткам увеличивается относительно отношения CD8⁺ Т-клеток к CD30⁺ Treg клеткам у субъекта до введения конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления отношение CD8⁺ Т-клеток к CD30⁺ Treg клеткам увеличивается относительно отношения CD8⁺ Т-клеток к CD30⁺ Treg клеткам у субъекта, который не получал лечение конъюгатом антитело-лекарственное средство.

[0210] В некоторых вариантах осуществления CD30⁺ Treg клетки представляют собой CD30⁺ индуцибельные регуляторные Т-клетки (iTreg) или CD30⁺ периферические регуляторные Т-клетки (pTreg).

[0211] В некоторых вариантах осуществления монометилауристин представляет собой монометилауристин E (ММАЕ). В некоторых вариантах осуществления монометилауристин представляет собой монометилауристин F (ММАF).

[0212] В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антитело представляет собой моноклональное анти-CD30 антитело AC10. В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антитело представляет собой cAC10. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой брентуксимаб ведотин.

[0213] В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антитело содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, причем переменная область тяжелой цепи содержит:

- (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1;
 - (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; и
 - (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; и
- где переменная область легкой цепи содержит:

- (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4;
- (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и
- (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6.

[0214] В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

[0215] В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство дополнительно содержит линкер, расположенный между анти-CD30 антителом или его антигенсвязывающей частью и монометилауристатином. В некоторых вариантах осуществления линкер выбирают из группы, состоящей из расщепляемого линкера и нерасщепляемого линкера. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер. В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептидный линкер имеет формулу: -МС-vc-РАВ-. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой нерасщепляемый линкер, имеющий формулу: -МС-.

[0216] В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение от рака. В некоторых вариантах осуществления у субъекта отсутствовал ответ на лечение или возник рецидив после лечения первой линии. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечение от рака.

[0217] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лимфому. В некоторых вариантах осуществления лимфома представляет собой Т-клеточную лимфому. В некоторых вариантах осуществления лимфома представляет собой В-клеточную лимфому.

[0218] В некоторых вариантах осуществления лимфома представляет собой неходжкинскую лимфому. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение от неходжкинской лимфомы, при этом у субъекта отсутствовал ответ на лечение или возник рецидив после лечения первой линии. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечение от неходжкинской лимфомы. В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой лимфому из зрелых Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), периферическую Т-клеточную лимфому (PTCL), анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL) или кожную Т-

клеточную лимфому (CTCL). В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой кожную Т-клеточную лимфому (CTCL). В некоторых вариантах осуществления кожная Т-клеточная лимфома (CTCL) представляет собой грибовидный микоз (MF). В некоторых вариантах осуществления грибовидный микоз представляют собой CD30-положительный грибовидный микоз (MF). В некоторых вариантах осуществления кожная Т-клеточная лимфома (CTCL) представляет собой первичную кожную анапластическую крупноклеточную лимфому (pcALCL). В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал системное лечение. В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL). В некоторых вариантах осуществления анапластическая крупноклеточная лимфома (ALCL) представляет собой системную анапластическую крупноклеточную лимфому (sALCL).

[0219] В некоторых вариантах осуществления лимфома представляет собой лимфому Ходжкина. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение от лимфомы Ходжкина, при этом у субъекта отсутствовал ответ на лечение или возник рецидив после лечения первой линии. В некоторых вариантах осуществления у субъекта возник рецидив после трансплантации аутологичных стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления у субъекта возник рецидив после лечения первой линии, и субъекту не показана трансплантация аутологичных стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечение от лимфомы Ходжкина. В некоторых вариантах осуществления лимфома Ходжкина представляет собой классическую лимфому Ходжкина (cHL). В некоторых вариантах осуществления классическая лимфома Ходжкина (cHL) представляет собой запущенную cHL. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение от cHL. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечение от cHL.

[0220] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение одного или более дополнительных терапевтических агентов, способных модулировать иммунный ответ. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов не являются антителом или его антигенсвязывающим фрагментом. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

[0221] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение одного или более дополнительных терапевтических агентов. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой курс химиотерапии, состоящий, по существу, из доксорубицина, винбластина и дакарбазина (AVD). В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой курс химиотерапии, состоящий, по существу, из циклофосфида, доксорубицина и преднизона (CHP). В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических

агентов представляют собой алкилирующий агент, антрациклин, антибиотик, антифолат, антиметаболит, антитубулиновый агент, ауристатин, сенсбилизатор химиотерапии, агент, связывающий малую бороздку ДНК, ингибитор репликации ДНК, дуокармицин, этопозид, фторированный пиримидин, лекситропсин, нитрозомочевину, платинол, пуриновый антиметаболит, пурамицин, сенсбилизатор радиации, стероид, таксан, ингибитор топоизомеразы и/или алкалоид барвинка. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов выбирают из группы, состоящей из адриамицина, андрогена, антрамицина (АМС), аспарагиназы, 5-азациитидина, азатиоприна, блеомицина, бусульфана, бутионинсульфоксимины, камптотецина, карбоплатина, кармустина (BSNU), СС-1065, хлорамбуцила, цисплатина, колхицина, циклофосфамида, цитарабина, цитидин-арабинозида, цитохалазина В, дакарбазина, дактиномицина (ранее актиномицина), даунорубицина, декарбазина, доцетаксела, доксорубицина, эстрогена, 5-фтордезоксинуридина, 5-фторурацила, грамицидина D, гидроксидаунорубицина, гидроксимочевины, идарубицина, ифосфамида, иринотекана, ломустина (CCNU), мехлорэтамину, мелфалана, 6-меркаптопурина, метотрексата, митрамицина, митомицина С, митоксантрона, нитроимидазола, паклитаксела, пликамицина, преднизона, преднизолона, прокарбазина, стрептозотоцина, тенопозид, 6-тиогуанина, тиотепа, топотекана, винбластин, винкристина, винорелбина, VP-16 и VM-26. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

[0222] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет сНЛ, которая ранее не подвергалась лечению, и один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой адриамицин, дакарбазин и винбластин. В некоторых вариантах осуществления сНЛ представляет собой запущенную сНЛ.

[0223] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет лимфому из зрелых Т-клеток, которая ранее не подвергалась лечению, и один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой циклофосфамид, гидроксиданорубицин и преднизон.

[0207] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет лимфому из зрелых Т-клеток, которая ранее не подвергалась лечению, и один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой циклофосфамид, гидроксиданорубицин и преднизолон.

[0225] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает лечение субъекта облучением.

С. Способы лечения

[0226] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения опухоли или субъекта, пораженного опухолью, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества конъюгата антитело-лекарственное средство, причем конъюгат антитело-лекарственное средство содержит анти-CD30 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированный с

монометилауристатином («конъюгат анти-CD30 антитела с лекарственным средством»). В некоторых вариантах осуществления способ лечения рака у субъекта включает введение субъекту конъюгата антитело-лекарственное средство, причем активность CD30⁺ регуляторных Т-клеток (Treg) снижается после введения конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления способ лечения рака у субъекта включает введение субъекту конъюгата антитело-лекарственное средство, причем конъюгат антитело-лекарственное средство содержит анти-CD30 антитело или его антигенсвязывающую часть, конъюгированную с монометилауристатином, причем после введения конъюгата антитело-лекарственное средство отношение CD8⁺ Т-клеток к CD30⁺ регуляторным Т-клеткам (Treg) у субъекта увеличивается. В некоторых вариантах осуществления способ лечения рака у субъекта включает введение субъекту конъюгата антитело-лекарственное средство, причем конъюгат антитело-лекарственное средство содержит анти-CD30 антитело или его антигенсвязывающую часть, конъюгированную с монометилауристатином, причем иммунный ответ модулируется после введения конъюгата антитело-лекарственное средство, и причем модуляция включает увеличение у субъекта отношения CD8⁺ Т-клеток к CD30⁺ регуляторным Т-клеткам (Treg).

[0227] В некоторых вариантах осуществления опухоль происходит от лимфомы Ходжкина (HL), неходжкинской лимфомы (NHL) или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее уже получал один, два, три, четыре, пять или более курсов лечения рака. В других вариантах осуществления субъект является наивным по отношению к лечению. В некоторых вариантах осуществления у субъекта болезнь прогрессировала после других курсов лечения рака. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение от рака, на которое у него либо отсутствовал ответ, либо возник рецидив после полученного ранее лечения. В некоторых вариантах осуществления субъекту с рецидивом, возникшим после полученного ранее лечения рака, не показана трансплантация аутологичных стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления у субъекта возник рецидив после трансплантации аутологичных стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления опухоль возникла повторно. В некоторых вариантах осуществления опухоль является метастатической. В других вариантах осуществления опухоль не является метастатической.

[0228] В некоторых вариантах осуществления опухоль происходит от HL (например, опухоль, содержащая HL). В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечение от HL. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение от лимфомы Ходжкина, и у субъекта отсутствовал ответ на лечение или возник рецидив после лечения первой линии. В некоторых вариантах осуществления у субъекта возник рецидив после лечения первой линии, и субъекту не показана трансплантация аутологичных стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления у субъекта возник рецидив после трансплантации аутологичных стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления HL представляет собой классическую HL (сHL; например, узловую склерозирующую HL, смешанно-клеточную HL, богатую лимфоцитами HL или бедную лимфоцитами HL). В

других вариантах осуществления НЛ представляет собой тип НЛ с преобладанием узловых лимфоцитов. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечение от сНЛ. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечение от сНЛ. В некоторых вариантах осуществления сНЛ представляет собой запущенную сНЛ. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечение от запущенной сНЛ. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечение от запущенной сНЛ.

[0229] В других вариантах осуществления опухоль происходит от NHL. В некоторых вариантах опухоль содержит NHL. В некоторых вариантах осуществления NHL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную NHL. В некоторых вариантах осуществления NHL ранее не лечили. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечение от NHL. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение от NHL, и у субъекта отсутствовал ответ на лечение или возник рецидив после лечения первой линии. В некоторых вариантах осуществления NHL представляет собой В-клеточную лимфому, например, диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому Беркитта, иммунобластную крупноклеточную лимфому, В-лимфобластную лимфому из клеток-предшественников, лимфому из клеток мантийной зоны или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления NHL представляет собой Т-клеточную лимфому, например, кожную Т-клеточную лимфому (CTCL), периферическую Т-клеточную лимфому (PTCL), грибовидный микоз, анапластическую крупноклеточную лимфому, Т-лимфобластную лимфому из клеток-предшественников или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления NHL выбирают из DLBCL, PTCL, CTCL и любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления NHL представляет собой CTCL, которая представляет собой рецидивирующую или рефрактерную CTCL. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточная лимфома представляет собой лимфому из зрелых Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечение от лимфомы из зрелых Т-клеток.

[0230] В некоторых вариантах осуществления способ лечения рака у субъекта включает введение субъекту конъюгата антитело-лекарственное средство, причем конъюгат антитело-лекарственное средство содержит анти-CD30 антитело или его антигенсвязывающую часть, конъюгированную с монометилауристатином, причем после введения конъюгата антитело-лекарственное средство активность CD30⁺ регуляторных Т-клеток (Treg) у субъекта снижается. В некоторых вариантах осуществления снижение активности CD30⁺ Treg-клеток включает уменьшение количества CD30⁺ Treg-клеток. В некоторых вариантах осуществления количество CD30⁺ Treg клеток уменьшается относительно одного или более других типов CD4⁺ Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления один или более других типов CD4⁺ Т-клеток включают Th1-клетки, Th2-клетки или Th17-клетки. В некоторых вариантах осуществления один или более других типов CD4⁺ Т-клеток включают CD30⁺ Th1-клетки, CD30⁺ Th2-клетки или CD30⁺ Th17-

клетки. В некоторых вариантах осуществления количество CD30⁺ Treg-клеток уменьшается относительно количества CD30⁺ Treg-клеток у субъекта до введения конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления количество CD30⁺ Treg-клеток уменьшается относительно количества этих клеток у субъекта, который не получал лечение конъюгатом антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления снижение активности CD30⁺ Treg клеток включает снижение функции CD30⁺ Treg-клеток. В некоторых вариантах осуществления снижение функции CD30⁺ Treg-клеток происходит относительно функции CD30⁺ Treg-клеток у субъекта до введения конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления снижение функции CD30⁺ Treg-клеток происходит относительно функции CD30⁺ Treg-клеток у субъекта, который ранее не получал лечение конъюгатом антитело-лекарственное средство.

[0231] В некоторых вариантах осуществления CD30⁺ Treg клетки представляют собой CD30⁺ индуцибельные регуляторные T-клетки (iTreg) или CD30⁺ периферические регуляторные T-клетки (pTreg).

[0232] В некоторых вариантах осуществления монометилауристатин представляет собой монометилауристатин E (MMAE). В некоторых вариантах осуществления монометилауристатин представляет собой монометилауристатин F (MMAF).

[0233] В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антитело представляет собой моноклональное анти-CD30 антитело AC10. В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антитело представляет собой cAC10. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой брентуксимаб ведотин.

[0234] В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антитело содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, причем переменная область тяжелой цепи содержит:

- (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1;
 - (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; и
 - (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; и
- где переменная область легкой цепи содержит:

- (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4;
- (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и
- (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6.

[0235] В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

[0236] В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство дополнительно содержит линкер, расположенный между анти-CD30 антителом или его антигенсвязывающей частью и монометилауристатином. В некоторых вариантах осуществления линкер выбирают из группы, состоящей из расщепляемого линкера и

нерасщепляемого линкера. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер. В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептидный линкер имеет формулу: -МС-vc-РАВ-. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой нерасщепляемый линкер, имеющий формулу: -МС-.

[0237] В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение от рака. В некоторых вариантах осуществления у субъекта отсутствовал ответ на лечение или возник рецидив после лечения первой линии. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечение от рака.

[0238] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лимфому. В некоторых вариантах осуществления лимфома представляет собой Т-клеточную лимфому. В некоторых вариантах осуществления лимфома представляет собой В-клеточную лимфому.

[0239] В некоторых вариантах осуществления лимфома представляет собой неходжкинскую лимфому. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение от неходжкинской лимфомы, при этом у субъекта отсутствовал ответ на лечение или возник рецидив после лечения первой линии. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечение от неходжкинской лимфомы. В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой лимфому из зрелых Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), периферическую Т-клеточную лимфому (PTCL), анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL) или кожную Т-клеточную лимфому (CTCL). В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой кожную Т-клеточную лимфому (CTCL). В некоторых вариантах осуществления кожная Т-клеточная лимфома (CTCL) представляет собой грибовидный микоз (MF). В некоторых вариантах осуществления грибовидный микоз представляют собой CD30-положительный грибовидный микоз (MF). В некоторых вариантах осуществления кожная Т-клеточная лимфома (CTCL) представляет собой первичную кожную анапластическую крупноклеточную лимфому (pcALCL). В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал системное лечение. В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL). В некоторых вариантах осуществления анапластическая крупноклеточная лимфома (ALCL) представляет собой системную анапластическую крупноклеточную лимфому (sALCL).

[0240] В некоторых вариантах осуществления лимфома представляет собой лимфому Ходжкина. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение от лимфомы Ходжкина, при этом у субъекта отсутствовал ответ на лечение или возник рецидив после лечения первой линии. В некоторых вариантах осуществления у субъекта возник рецидив после трансплантации аутологичных стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления у субъекта возник рецидив после лечения первой линии, и

субъекту не показана трансплантация аутологичных стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечение от лимфомы Ходжкина. В некоторых вариантах осуществления лимфома Ходжкина представляет собой классическую лимфому Ходжкина (сНЛ). В некоторых вариантах осуществления классическая лимфома Ходжкина (сНЛ) представляет собой запущенную сНЛ. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение от сНЛ. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечение от сНЛ.

[0241] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение одного или более дополнительных терапевтических агентов, способных модулировать иммунный ответ. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов не являются антителом или его антигенсвязывающим фрагментом. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

[0242] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение одного или более дополнительных терапевтических агентов. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой курс химиотерапии, состоящий, по существу, из доксорубицина, винбластина и дакарбазина (AVD). В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой курс химиотерапии, состоящий, по существу, из циклофосфамида, доксорубицина и преднизона (СНР). В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой алкилирующий агент, антрациклин, антибиотик, антифолат, антимераболизит, антитубулиновый агент, ауристатин, сенсбилизатор химиотерапии, агент, связывающий малую бороздку ДНК, ингибитор репликации ДНК, дуокармицин, этопозид, фторированный пиримидин, лекситропсин, нитрозомочевину, платинол, пуриновый антимераболизит, пуромидин, сенсбилизатор радиации, стероид, таксан, ингибитор топоизомеразы и/или алкалоид барвинка. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов выбирают из группы, состоящей из адриамицина, андрогена, антрамицина (АМС), аспарагиназы, 5-азациитидина, азатиоприна, блеомицина, бусульфана, бутионинсульфоксимины, камптотецина, карбоплатина, кармустина (BSNU), СС-1065, хлорамбуцила, цисплатина, колхицина, циклофосфамида, цитарабина, цитидин-арабинозида, цитохалазина В, дакарбазина, дактиномицина (ранее актиномицина), даунорубицина, декарбазина, доцетаксела, доксорубицина, эстрогена, 5-фтордезоксинуридина, 5-фторурацила, грамицидина D, гидроксидоунорубицина, гидроксимочевины, идарубицина, ифосфамида, иринотекана, ломустина (CCNU), мехлорэтамидина, мелфалана, 6-меркаптопурина, метотрексата, митрамицина, митомицина С, митоксантрона, нитроимидазола, паклитаксела, пликамицина, преднизона, преднизолона, прокарбазина, стрептозотоцина, тенопозид, 6-тиогуанина, тиотепа, топотекана, винбластина, винкристина, винорелбина, VP-16 и VM-26. В некоторых

вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

[0243] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет сHL, которая ранее не подвергалась лечению, и один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой адриамицин, дакарбазин и винбластин. В некоторых вариантах осуществления сHL представляет собой запущенную сHL.

[0244] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет лимфому из зрелых Т-клеток, которая ранее не подвергалась лечению, и один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой циклофосфамид, гидроксиданорубицин и преднизон.

[0245] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет лимфому из зрелых Т-клеток, которая ранее не подвергалась лечению, и один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой циклофосфамид, гидроксиданорубицин и преднизолон.

[0246] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает лечение субъекта облучением.

[0247] В некоторых вариантах осуществления способ лечения рака у субъекта включает введение субъекту конъюгата антитело-лекарственное средство, причем конъюгат антитело-лекарственное средство содержит анти-CD247 антитело или его антигенсвязывающую часть, конъюгированную с монометилауристатином, причем после введения конъюгата антитело-лекарственное средство отношение $CD8^+$ Т-клеток к $CD30^+$ регуляторным Т-клеткам (Treg) у субъекта увеличивается. В некоторых вариантах осуществления отношение $CD8^+$ Т-клеток к $CD30^+$ Treg клеткам увеличивается относительно отношения $CD8^+$ Т-клеток к $CD30^+$ Treg клеткам у субъекта до введения конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления отношение $CD8^+$ Т-клеток к $CD30^+$ Treg клеткам увеличивается относительно отношения $CD8^+$ Т-клеток к $CD30^+$ Treg клеткам у субъекта, который не получал лечение конъюгатом антитело-лекарственное средство.

[0248] В некоторых вариантах осуществления $CD30^+$ Treg клетки представляют собой $CD30^+$ индуцибельные регуляторные Т-клетки (iTreg) или $CD30^+$ периферические регуляторные Т-клетки (pTreg).

[0249] В некоторых вариантах осуществления монометилауристатин представляет собой монометилауристатин E (MMAE). В некоторых вариантах осуществления монометилауристатин представляет собой монометилауристатин F (MMAF).

[0250] В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антитело представляет собой моноклональное анти-CD30 антитело AC10. В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антитело представляет собой sAC10. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой брентуксимаб ведотин.

[0251] В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антитело содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, причем

вариабельная область тяжелой цепи содержит:

- (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1;
 - (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; и
 - (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; и
- причем вариабельная область легкой цепи содержит:

- (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4;
- (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и
- (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6.

[0252] В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

[0253] В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство дополнительно содержит линкер, расположенный между анти-CD30 антителом или его антигенсвязывающей частью и монометилауристатином. В некоторых вариантах осуществления линкер выбирают из группы, состоящей из расщепляемого линкера и нерасщепляемого линкера. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер. В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептидный линкер имеет формулу: -МС-vc-РАВ-. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой нерасщепляемый линкер, имеющий формулу: -МС-.

[0254] В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение от рака. В некоторых вариантах осуществления у субъекта отсутствовал ответ на лечение или возник рецидив после лечения первой линии. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечение от рака.

[0255] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лимфому. В некоторых вариантах осуществления лимфома представляет собой Т-клеточную лимфому. В некоторых вариантах осуществления лимфома представляет собой В-клеточную лимфому.

[0256] В некоторых вариантах осуществления лимфома представляет собой неходжкинскую лимфому. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение от неходжкинской лимфомы, при этом у субъекта отсутствовал ответ на лечение или возник рецидив после лечения первой линии. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечение от неходжкинской лимфомы. В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой лимфому из зрелых Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), периферическую Т-клеточную лимфому (PTCL), анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL) или кожную Т-клеточную лимфому (CTCL). В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой кожную Т-клеточную лимфому (CTCL). В некоторых

вариантах осуществления кожная Т-клеточная лимфома (CTCL) представляет собой грибовидный микоз (MF). В некоторых вариантах осуществления грибовидный микоз представляют собой CD30-положительный грибовидный микоз (MF). В некоторых вариантах осуществления кожная Т-клеточная лимфома (CTCL) представляет собой первичную кожную анапластическую крупноклеточную лимфому (pcALCL). В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал системное лечение. В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL). В некоторых вариантах осуществления анапластическая крупноклеточная лимфома (ALCL) представляет собой системную анапластическую крупноклеточную лимфому (sALCL).

[0257] В некоторых вариантах осуществления лимфома представляет собой лимфому Ходжкина. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение от лимфомы Ходжкина, при этом у субъекта отсутствовал ответ на лечение или возник рецидив после лечения первой линии. В некоторых вариантах осуществления у субъекта возник рецидив после трансплантации аутологичных стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления у субъекта возник рецидив после лечения первой линии, и субъекту не показана трансплантация аутологичных стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечение от лимфомы Ходжкина. В некоторых вариантах осуществления лимфома Ходжкина представляет собой классическую лимфому Ходжкина (cHL). В некоторых вариантах осуществления классическая лимфома Ходжкина (cHL) представляет собой запущенную cHL. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение от cHL. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечение от cHL.

[0258] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение одного или более дополнительных терапевтических агентов, способных модулировать иммунный ответ. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов не являются антителом или его антигенсвязывающим фрагментом. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

[0259] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение одного или более дополнительных терапевтических агентов. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой курс химиотерапии, состоящий, по существу, из доксорубина, винбластина и дакарбазина (AVD). В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой курс химиотерапии, состоящий, по существу, из циклофосфида, доксорубина и преднизона (СНР). В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой алкилирующий агент, антрациклин, антибиотик, антифолат, антимеритолит, антитубулиновый агент, ауристатин, сенсibiliзатор химиотерапии, агент,

связывающий малую бороздку ДНК, ингибитор репликации ДНК, дуокармицин, этопозид, фторированный пиримидин, лекситропсин, нитрозомочевину, платинол, пуриновый антиметаболит, пурамицин, сенсibilизатор радиации, стероид, таксан, ингибитор топоизомеразы и/или алкалоид барвинка. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов выбирают из группы, состоящей из адриамицина, андрогена, антрамицина (АМС), аспарагиназы, 5-азациитидина, азатиоприна, блеомицина, бусульфана, бутионинсульфоксимины, камптотецина, карбоплатина, кармустина (BSNU), СС-1065, хлорамбуцила, цисплатина, колхицина, циклофосфамида, цитарабина, цитидин-арабинозида, цитохалазина В, дакарбазина, дактиномицина (ранее актиномицина), даунорубицина, декарбазина, доцетаксела, доксорубицина, эстрогена, 5-фтордезоксинуридина, 5-фторурацила, грамицидина D, гидроксидаунорубицина, гидроксимочевины, идарубицина, ифосфамида, иринотекана, ломустина (CCNU), мехлорэтамины, мелфалана, 6-меркаптопурина, метотрексата, митрамицина, митомицина С, митоксантрона, нитроимидазола, паклитаксела, пликамицина, преднизона, преднизолона, прокарбазина, стрептозотоцина, тенопозид, 6-тиогуанина, тиотепа, топотекана, винбластин, винкристина, винорелбина, VP-16 и VM-26. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

[0260] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет сНЛ, которая ранее не подвергалась лечению, и один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой адриамицин, дакарбазин и винбластин. В некоторых вариантах осуществления сНЛ представляет собой запущенную сНЛ.

[0261] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет лимфому из зрелых Т-клеток, которая ранее не подвергалась лечению, и один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой циклофосфамид, гидроксидаунорубицин и преднизон.

[0262] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет лимфому из зрелых Т-клеток, которая ранее не подвергалась лечению, и один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой циклофосфамид, гидроксидаунорубицин и преднизолон.

[0263] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает лечение субъекта облучением.

[0264] В некоторых вариантах осуществления способ лечения рака у субъекта включает введение субъекту конъюгата антитело-лекарственное средство, причем конъюгат антитело-лекарственное средство содержит анти-CD30 антитело или его антигенсвязывающую часть, конъюгированную с монометилауристатином, причем иммунный ответ модулируется после введения конъюгата антитело-лекарственное средство, причем модуляция содержит увеличение у субъекта отношения CD8⁺ Т-клеток к CD30⁺ регуляторным Т-клеткам (Treg). В некоторых вариантах осуществления отношение CD8⁺ Т-клеток к CD30⁺ Treg клеткам увеличивается относительно отношения CD8⁺ Т-

клеток к CD30⁺ Treg клеткам у субъекта до введения конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления отношение CD8⁺ Т-клеток к CD30⁺ Treg клеткам увеличивается относительно отношения CD8⁺ Т-клеток к CD30⁺ Treg клеткам у субъекта, который не получал лечение конъюгатом антитело-лекарственное средство.

[0265] В некоторых вариантах осуществления CD30⁺ Treg клетки представляют собой CD30⁺ индуцибельные регуляторные Т-клетки (iTreg) или CD30⁺ периферические регуляторные Т-клетки (pTreg).

[0266] В некоторых вариантах осуществления монометилауристатин представляет собой монометилауристатин E (MMAE). В некоторых вариантах осуществления монометилауристатин представляет собой монометилауристатин F (MMAF).

[0267] В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антитело представляет собой моноклональное анти-CD30 антитело AC10. В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антитело представляет собой cAC10. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой брентуксимаб ведотин.

[0268] В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антитело содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, причем переменная область тяжелой цепи содержит:

- (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1;
 - (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; и
 - (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; и
- причем переменная область легкой цепи содержит:
- (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4;
 - (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и
 - (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6.

[0269] В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

[0270] В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство дополнительно содержит линкер, расположенный между анти-CD30 антителом или его антигенсвязывающей частью и монометилауристатином. В некоторых вариантах осуществления линкер выбирают из группы, состоящей из расщепляемого линкера и нерасщепляемого линкера. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер. В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептидный линкер имеет формулу: -МС-vc-РАВ-. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой нерасщепляемый линкер, имеющий формулу: -МС-.

[0271] В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение от рака. В некоторых вариантах осуществления у субъекта отсутствовал ответ на лечение или возник рецидив после лечения первой линии. В некоторых вариантах осуществления

субъект ранее не получал лечение от рака.

[0272] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лимфому. В некоторых вариантах осуществления лимфома представляет собой Т-клеточную лимфому. В некоторых вариантах осуществления лимфома представляет собой В-клеточную лимфому.

[0273] В некоторых вариантах осуществления лимфома представляет собой неходжкинскую лимфому. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение от неходжкинской лимфомы, при этом у субъекта отсутствовал ответ на лечение или возник рецидив после лечения первой линии. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечение от неходжкинской лимфомы. В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой лимфому из зрелых Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), периферическую Т-клеточную лимфому (PTCL), анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL) или кожную Т-клеточную лимфому (CTCL). В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой кожную Т-клеточную лимфому (CTCL). В некоторых вариантах осуществления кожная Т-клеточная лимфома (CTCL) представляет собой грибовидный микоз (MF). В некоторых вариантах осуществления грибовидный микоз представляют собой CD30-положительный грибовидный микоз (MF). В некоторых вариантах осуществления кожная Т-клеточная лимфома (CTCL) представляет собой первичную кожную анапластическую крупноклеточную лимфому (pcALCL). В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал системное лечение. В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL). В некоторых вариантах осуществления анапластическая крупноклеточная лимфома (ALCL) представляет собой системную анапластическую крупноклеточную лимфому (sALCL).

[0274] В некоторых вариантах осуществления лимфома представляет собой лимфому Ходжкина. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение от лимфомы Ходжкина, при этом у субъекта отсутствовал ответ на лечение или возник рецидив после лечения первой линии. В некоторых вариантах осуществления у субъекта возник рецидив после трансплантации аутологичных стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления у субъекта возник рецидив после лечения первой линии, и субъекту не показана трансплантация аутологичных стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечение от лимфомы Ходжкина. В некоторых вариантах осуществления лимфома Ходжкина представляет собой классическую лимфому Ходжкина (cHL). В некоторых вариантах осуществления классическая лимфома Ходжкина (cHL) представляет собой запущенную cHL. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение от cHL. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечение от cHL.

[0275] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает

введение одного или более дополнительных терапевтических агентов, способных модулировать иммунный ответ. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов не являются антителом или его антигенсвязывающим фрагментом. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

[0276] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение одного или более дополнительных терапевтических агентов. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой курс химиотерапии, состоящий, по существу, из доксорубицина, винбластина и дакарбазина (AVD). В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой курс химиотерапии, состоящий, по существу, из циклофосфамида, доксорубицина и преднизона (СНР). В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой алкилирующий агент, антрациклин, антибиотик, антифолат, антимераболизит, антитубулиновый агент, ауристатин, сенсбилизатор химиотерапии, агент, связывающий малую бороздку ДНК, ингибитор репликации ДНК, дуокармицин, этопозид, фторированный пиримидин, лекситропсин, нитрозомочевину, платинол, пуриновый антимераболизит, пуромидин, сенсбилизатор радиации, стероид, таксан, ингибитор топоизомеразы и/или алкалоид барвинка. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов выбирают из группы, состоящей из адриамицина, андрогена, антрамицина (АМС), аспарагиназы, 5-азациитидина, азатиоприна, блеомицина, бусульфана, бутинонсульфоксимины, камптотецина, карбоплатина, кармустина (BSNU), СС-1065, хлорамбуцила, цисплатина, колхицина, циклофосфамида, цитарабина, цитидин-арабинозида, цитохалазина В, дакарбазина, дактиномицина (ранее актиномицина), даунорубицина, декарбазина, доцетаксела, доксорубицина, эстрогена, 5-фтордезоксинуридина, 5-фторурацила, грамицидина D, гидроксидоунорубицина, гидроксимочевины, идарубицина, ифосфамида, иринотекана, ломустина (CCNU), мехлорэтамину, мелфалана, 6-меркаптопурина, метотрексата, митрамицина, митомицина С, митоксантрона, нитроимидазола, паклитаксела, пликамицина, преднизона, преднизолона, прокарбазина, стрептозотоцина, тенопозид, 6-тиогуанина, тиотепа, топотекана, винбластин, винкристина, винорелбина, VP-16 и VM-26. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

[0277] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет сНЛ, которая ранее не подвергалась лечению, и один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой адриамицин, дакарбазин и винбластин. В некоторых вариантах осуществления сНЛ представляет собой запущенную сНЛ.

[0278] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет лимфому из зрелых Т-клеток, которая ранее не подвергалась лечению, и один или более дополнительных

терапевтических агентов представляют собой циклофосфамид, гидроксиданорубицин и преднизон.

[0279] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет лимфому из зрелых Т-клеток, которая ранее не подвергалась лечению, и один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой циклофосфамид, гидроксиданорубицин и преднизолон.

[0280] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает лечение субъекта облучением.

[0281] В некоторых вариантах осуществления способ лечения рака представляет собой способ лечения кожной Т-клеточной лимфомы (CTCL) у субъекта, включающий введение субъекту конъюгата антитело-лекарственное средство, причем конъюгат антитело-лекарственное средство содержит анти-CD30 антитело или его антигенсвязывающую часть, конъюгированную с монометилауристатином. В некоторых вариантах осуществления отношение $CD8^+$ Т-клеток к $CD30^+$ регуляторным Т-клеткам (Treg) у субъекта увеличивается после введения конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ модулируется после введения конъюгата антитело-лекарственное средство, причем модуляция включает увеличение отношения $CD8^+$ Т-клеток к $CD30^+$ регуляторным Т-клеткам (Treg). В некоторых вариантах осуществления отношение $CD8^+$ Т-клеток к $CD30^+$ Treg клеткам увеличивается относительно отношения $CD8^+$ Т-клеток к $CD30^+$ Treg клеткам у субъекта до введения конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления отношение $CD8^+$ Т-клеток к $CD30^+$ Treg клеткам увеличивается относительно отношения $CD8^+$ Т-клеток к $CD30^+$ Treg клеткам у субъекта, который не получал лечение конъюгатом антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления у субъекта отсутствовал ответ на лечение CTCL или возник рецидив после лечения CTCL первой линии. В некоторых вариантах осуществления индивидуум ранее не получал лечение от CTCL.

[0282] В некоторых вариантах осуществления $CD30^+$ Treg клетки представляют собой $CD30^+$ индуцибельные регуляторные Т-клетки (iTreg) или $CD30^+$ периферические регуляторные Т-клетки (pTreg).

[0283] В некоторых вариантах осуществления монометилауристатин представляет собой монометилауристатин E (MMAE). В некоторых вариантах осуществления монометилауристатин представляет собой монометилауристатин F (MMAF).

[0284] В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антитело представляет собой моноклональное анти-CD30 антитело AC10. В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антитело представляет собой cAC10. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой брентуксимаб ведотин.

[0285] В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антитело содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, причем переменная область тяжелой цепи содержит:

(i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1;
(ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; и
(iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; и
причем переменная область легкой цепи содержит:

(i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4;
(ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и
(iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6.

[0286] В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

[0287] В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство дополнительно содержит линкер, расположенный между анти-CD30 антителом или его антигенсвязывающей частью и монометилауристатином. В некоторых вариантах осуществления линкер выбирают из группы, состоящей из расщепляемого линкера и нерасщепляемого линкера. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер. В некоторых вариантах осуществления расщепляемый пептидный линкер имеет формулу: -МС-vc-РАВ-. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой нерасщепляемый линкер, имеющий формулу: -МС-.

[0288] В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение от рака. В некоторых вариантах осуществления у субъекта отсутствовал ответ на лечение или возник рецидив после лечения первой линии. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечение от рака.

[0289] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение одного или более дополнительных терапевтических агентов, способных модулировать иммунный ответ. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов не является антителом или его антигенсвязывающим фрагментом. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

[0290] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение одного или более дополнительных терапевтических агентов. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой курс химиотерапии, состоящий, по существу, из доксорубицина, винбластина и дакарбазина (АVD). В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой курс химиотерапии, состоящий, по существу, из циклофосфида, доксорубицина и преднизона (СНР). В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой алкилирующий агент, антрациклин, антибиотик, антифолат,

антиметаболит, антитубулиновый агент, ауристатин, сенсibilизатор химиотерапии, агент, связывающий малую бороздку ДНК, ингибитор репликации ДНК, дуокармицин, этопозид, фторированный пиримидин, лекситропсин, нитрозомочевину, платинол, пуриновый антиметаболит, пурамицин, сенсibilизатор радиации, стероид, таксан, ингибитор топоизомеразы и/или алкалоид барвинка. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов выбирают из группы, состоящей из адриамицина, андрогена, антрамицина (АМС), аспарагиназы, 5-азациитидина, азатиоприна, блеомицина, бусульфана, бутионинсульфоксимины, камптотецина, карбоплатина, кармустина (BSNU), СС-1065, хлорамбуцила, цисплатина, колхицина, циклофосфида, цитарабина, цитидин-арабинозида, цитохалазина В, дакарбазина, дактиномицина (ранее актиномицина), даунорубицина, декарбазина, доцетаксела, доксорубицина, эстрогена, 5-фтордезоксинуридина, 5-фторурацила, грамицидина D, гидроксидаунорубицина, гидроксимочевины, идарубицина, ифосфида, иринотекана, ломустина (CCNU), мехлорэтамины, мелфалана, 6-меркаптопурина, метотрексата, митрамицина, митомицина С, митоксантрона, нитроимидазола, паклитаксела, пликамицина, преднизона, преднизолона, прокарбазина, стрептозотоцина, тенопозида, 6-тиогуанина, тиотепа, топотекана, винбластин, винкристина, винорелбина, VP-16 и VM-26. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

[0291] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает лечение субъекта облучением.

[0292] В некоторых вариантах осуществления способ лечения рака представляет собой способ лечения неходжкинской лимфомы или лимфомы Ходжкина у субъекта, включающий введение субъекту конъюгата антитело-лекарственное средство, причем конъюгат антитело-лекарственное средство содержит анти-CD30 антитело или его антигенсвязывающую часть, конъюгированную с монометилауристатином. В некоторых вариантах осуществления отношение CD8⁺ Т-клеток к CD30⁺ регуляторным Т-клеткам (Treg) у субъекта увеличивается после введения конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ модулируется после введения конъюгата антитело-лекарственное средство, причем модуляция включает увеличение отношения CD8⁺ Т-клеток к CD30⁺ регуляторным Т-клеткам (Treg). В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не лечился от неходжкинской лимфомы или лимфомы Ходжкина. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой неходжкинскую лимфому. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не лечился от неходжкинской лимфомы. В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой лимфому из зрелых Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не лечился от лимфомы из зрелых Т-клеток, и способ дополнительно включает введение одного или более дополнительных терапевтических агентов. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов включают один или более агентов, выбранных из группы, состоящей из

циклофосфамида, гидроксиданорубицина, преднизона и преднизолонa. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой курс химиотерапии, состоящий, по существу, из циклофосфамида, гидроксиданорубицина и преднизона. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляет собой курс химиотерапии, состоящий, по существу, из циклофосфамида, гидроксиданорубицина и преднизолонa. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лимфому Ходжкина. В некоторых вариантах осуществления лимфома Ходжкина представляет собой классическую лимфому Ходжкина. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечение от классической лимфомы Ходжкина, и способ дополнительно включает введение одного или более дополнительных терапевтических агентов. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой курс химиотерапии, состоящий, по существу, из адриамицина, винбластина и дакарбазина. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой курс химиотерапии, состоящий, по существу, из адриамицина, винбластина и дакарбазина.

[0293] В некоторых вариантах осуществления представленный способ дополнительно включает введение одного или более дополнительных терапевтических агентов, способных модулировать иммунный ответ. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов не является антителом или его антигенсвязывающим фрагментом. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

[0294] В некоторых вариантах осуществления представленный способ дополнительно включает введение одного или более дополнительных терапевтических агентов. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой алкилирующий агент, антрациклин, антибиотик, антифолат, антиметаболит, антитубулиновый агент, ауристатин, сенсбилизатор химиотерапии, агент, связывающий малую бороздку ДНК, ингибитор репликации ДНК, дуокармицин, этопозид, фторированный пиримидин, лекситропсин, нитрозомочевину, платинол, пуриновый антиметаболит, пурамицин, сенсбилизатор радиации, стероид, таксан, ингибитор топоизомеразы и/или алкалоид барвинка. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов выбирают из группы, состоящей из адриамицина, андрогена, антрамицина (АМС), аспарагиназы, 5-азациитидина, азатиоприна, блеомицина, бусульфана, бутионинсульфоксимины, камптотецина, карбоплатина, кармустина (BSNU), СС-1065, хлорамбуцила, цисплатина, колхицина, циклофосфамида, цитарабина, цитидин арабинозида, цитохалазина В, дакарбазина, дактиномицина (ранее актиномицина), даунорубицина, декарбазина, доцетаксела, доксорубицина, эстрогена, 5-фтордезоксинуридина, 5-фторурацила, грамицидина D, гидроксиданорубицина,

гидроксимочевины, идарубицина, ифосфамида, иринотекана, ломустина (CCNU), мехлоретамин, мелфалана, 6-меркаптопурина, метотрексата, митрамицина, митомицина С, митоксантрон, нитроимидазола, паклитаксела, пликамицина, преднизона, преднизолона, прокарбазина, стрептозотоцина, тенопозида, 6-тиогуанина, тиотепа, топотекана, винбластин, винкристина, винорелбина, VP-16 и VM-26. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой адриамицин, дакарбазин и винбластин. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой циклофосфамид, гидроксиданорубицин и преднизон. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой циклофосфамид, гидроксиданорубицин и преднизолон.

[0295] В других вариантах осуществления способы по настоящему изобретению включают введение эффективного количества конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство. Эффективное количество конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство может представлять собой фиксированную дозу или дозу, основанную на массе.

[0296] В некоторых вариантах осуществления терапия по настоящему изобретению (например, введение конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство) эффективно увеличивает продолжительность выживания субъекта. Например, продолжительность выживания субъекта увеличивается по меньшей мере примерно на 1 месяц, по меньшей мере примерно на 2 месяца, по меньшей мере примерно на 3 месяца, по меньшей мере примерно на 4 месяца, по меньшей мере примерно на 5 месяцев, по меньшей мере примерно на 6 месяцев, по меньшей мере примерно на 7 месяцев, по меньшей мере примерно на 8 месяцев, по меньшей мере примерно на 9 месяцев, по меньшей мере примерно на 10 месяцев, по меньшей мере примерно на 11 месяцев или по меньшей мере примерно на 1 год или более по сравнению с другим субъектом, получавшим другую терапию.

[0297] В некоторых вариантах осуществления терапия по настоящему изобретению эффективно увеличивает продолжительность выживания субъекта без прогрессирования. Например, выживаемость субъекта без прогрессирования увеличивается по меньшей мере примерно на 1 месяц, по меньшей мере примерно на 2 месяца, по меньшей мере примерно на 3 месяца, по меньшей мере примерно на 4 месяца, по меньшей мере примерно на 5 месяцев, по меньшей мере примерно на 6 месяцев, по меньшей мере примерно на 7 месяцев, по меньшей мере примерно на 8 месяцев, по меньшей мере примерно на 9 месяцев, по меньшей мере примерно на 10 месяцев, по меньшей мере примерно на 11 месяцев или по меньшей мере примерно на 1 год по сравнению с другим субъектом, получавшим другую терапию.

[0298] В некоторых вариантах осуществления терапия по настоящему изобретению эффективно увеличивает частоту ответов у группы субъектов. Например, частота ответов в группе субъектов увеличивается по меньшей мере примерно на 2%, по меньшей мере примерно на 3%, по меньшей мере примерно на 4%, по меньшей мере примерно на 5%, по

меньшей мере примерно на 10%, по меньшей мере примерно на 15%, по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 25%, по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 35%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 45%, по меньшей мере примерно на 50%, по меньшей мере примерно на 55%, по меньшей мере примерно на 60%, по меньшей мере примерно на 70%, по меньшей мере примерно на 75%, по меньшей мере примерно на 80%, по меньшей мере примерно на 85%, по меньшей мере примерно на 90%, по меньшей мере примерно на 95%, по меньшей мере примерно на 99% или по меньшей мере примерно на 100% по сравнению с другой группой субъектов, получавших другую терапию.

III. Композиции

[0299] В некоторых аспектах в настоящем изобретении представлены композиции (например, фармацевтические композиции), содержащие любой из конъюгатов анти-CD30 антитело-лекарственное средство, раскрытых в настоящем описании (например, конъюгат анти-CD30 антитело, который связывается с человеческим CD30). Конъюгаты анти-CD30 антитело-лекарственное средство по настоящему изобретению могут быть составлены в виде композиции, например, фармацевтической композиции, содержащей конъюгат антитело-лекарственное средство и фармацевтически приемлемый носитель. В контексте настоящего изобретения термин «фармацевтически приемлемый носитель» включает любые растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, регулирующие изотоничность агенты и агенты, задерживающие абсорбцию, и т.п., которые являются физиологически совместимыми. В некоторых вариантах осуществления носитель для композиции, содержащей конъюгат антитело-лекарственное средство, подходит для внутривенного, внутримышечного, подкожного, парентерального, спинального или эпидермального введения (например, путем инъекции или инфузии). Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может включать одну или более фармацевтически приемлемых солей, антиоксидантов, водных и неводных носителей и/или адъювантов, таких как консерванты, смачивающие агенты, эмульгаторы и диспергирующие агенты.

[0300] Предназначенные для хранения терапевтические составы готовят путем смешивания активного ингредиента требуемой степени чистоты с необязательными фармацевтически приемлемыми носителями, наполнителями или стабилизаторами (Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Pub., Gennaro Ed., Philadelphia, PA. 2000). Приемлемые носители, наполнители или стабилизаторы являются нетоксичными для реципиентов в используемых дозировках и концентрациях и включают буферы, антиоксиданты, включая аскорбиновую кислоту, метионин, витамин Е, метабисульфит натрия; консерванты, регулирующие тоничность агенты, стабилизаторы, комплексы металлов (например, комплексы Zn-белок); хелатообразующие агенты, такие как ЭДТА и/или неионные поверхностно-активные вещества.

[0301] Буферы могут быть использованы для контроля pH в диапазоне, который

оптимизирует терапевтическую эффективность, особенно если стабильность зависит от pH. Буферы могут присутствовать в концентрациях от примерно 50 до примерно 250 мМ. Подходящие буферные агенты для применения в настоящем изобретении включают как органические, так и неорганические кислоты и их соли. Например, цитрат, фосфат, сукцинат, тартрат, fumarат, глюконат, оксалат, лактат, ацетат. Кроме того, буферы могут состоять из солей гистидина и триметиламина, таких как трис.

[0302] Для предотвращения роста микробов могут быть добавлены консерванты, которые обычно присутствуют в диапазоне от примерно 0,2% до 1,0% (вес/объем). Подходящие консерванты для применения в настоящем изобретении включают октадецилдиметилбензил аммония хлорид; гексаметония хлорид; галогениды бензалкония (например, хлорид, бромид, йодид), хлорид бензетония; тимеросал, фенол, бутил или бензиловый спирт; алкилпарабены, такие как метил или пропилпарабен; катехол; резорцин; циклогексанол, 3-пентанол и м-крезол.

[0303] Для регулирования или поддержания тоничности жидкости в композиции могут присутствовать регулирующие тоничность агенты, иногда известные как «стабилизаторы». Когда эти агенты используются с большими заряженными биомолекулами, такими как белки и антитела, их часто называют «стабилизаторами», поскольку они могут взаимодействовать с заряженными группами боковых цепей аминокислот, тем самым уменьшая возможность меж- и внутримолекулярных взаимодействий. Регулирующие тоничность агенты могут присутствовать в любом количестве от примерно 0,1 до примерно 25 мас.% или от примерно 1 до примерно 5 мас.%, исходя из относительных количеств других ингредиентов. В некоторых вариантах осуществления регулирующие тоничность агенты включают многоатомные сахарные спирты, трехатомные или высшие сахарные спирты, такие как глицерин, эритрит, арабит, ксилит, сорбит и маннит.

[0304] Дополнительные вспомогательные вещества включают агенты, которые могут служить в качестве одного или более из следующих: (1) формообразователи, (2) усилители растворимости, (3) стабилизаторы и (4) агенты, предотвращающие денатурацию или адгезию к стенке контейнера. Такие вспомогательные вещества включают: многоатомные сахарные спирты (перечисленные выше); аминокислоты, такие как аланин, глицин, глутамин, аспарагин, гистидин, аргинин, лизин, орнитин, лейцин, 2-фенилаланин, глутаминовая кислота, треонин и т.д.; органические сахара или сахарные спирты, такие как сахароза, лактоза, лактит, трегалоза, стахиоза, манноза, сорбоза, ксилоза, рибоза, рибит, миоинизитоза, миоинизит, галактоза, галактит, глицерин, циклитолы (например, инозитол), полиэтиленгликоль; серосодержащие восстанавливающие агенты, такие как мочевины, глутатион, тиоктовая кислота, тиогликолат натрия, тиоглицерин, α -монотиоглицерин и тиосульфат натрия; низкомолекулярные белки, такие как человеческий сывороточный альбумин, бычий сывороточный альбумин, желатин или другие иммуноглобулины; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; моносахариды (например, ксилоза, манноза, фруктоза, глюкоза; дисахариды (например,

лактоза, мальтоза, сахароза); трисахариды, такие как рафиноза; и полисахариды, такие как декстрин или декстран.

[0305] Могут присутствовать неионные поверхностно-активные вещества или детергенты (также известные как «смачивающие агенты»), облегчающие растворение терапевтического агента (например, конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство), а также обеспечивающие защиту терапевтического белка (например, анти-CD30 антитела) от агрегации, вызванной перемешиванием, и позволяющие составу подвергаться поверхностному напряжению сдвига, не вызывая денатурации активного терапевтического белка. Неионные поверхностно-активные вещества присутствуют в диапазоне от примерно 0,05 до примерно 1,0 мг/мл или от примерно 0,07 до примерно 0,2 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления неионные поверхностно-активные вещества присутствуют в диапазоне от примерно 0,001% до примерно 0,1% мас./об. или от примерно 0,01% до примерно 0,1% мас./об., или от примерно 0,01% до примерно 0,025% мас./об.

[0306] Подходящие неионные поверхностно-активные вещества включают полисорбаты (20, 40, 60, 65, 80 и т.д.), полиоксамеры (184, 188 и т.д.), полиолы PLURONIC®, TRITON®, моноэфиры полиоксиэтиленсорбитана (TWEEN®-20, TWEEN®-80 и др.), лауромакрогол 400, полиоксил 40 стеарат, полиоксиэтилен гидрогенизированное касторовое масло 10, 50 и 60, глицерил моностеарат, эфир сахарозы и жирных кислот, метилцеллюлозу и карбоксиметилцеллюлозу. Анионные детергенты, которые можно использовать, включают лаурилсульфат натрия, диоктилсульфосукцинат натрия и диоктилсульфонат натрия. Катионные детергенты включают хлорид бензалкония или хлорид бензетония.

[0307] Для *in vivo* введения составы использовались должны быть стерильными. Композицию можно сделать стерильной путем фильтрации через стерильные фильтрующие мембраны. Терапевтические композиции, раскрытые в настоящем описании, обычно помещают в контейнер, который имеет стерильное отверстие для доступа к содержимому, например, мешок для внутривенного раствора или флакон, имеющий пробку, прокалываемую иглой для подкожных инъекций.

[0308] Способ введения соответствует известным и общепринятым методам, таким как однократное или многократное болюсное введение или инфузия в течение длительного периода времени подходящим способом, например путем подкожной, внутривенной, внутрибрюшинной, внутримышечной, внутриартериальной, внутриочаговой или внутрисуставной, местной инъекции или инфузии, путем ингаляции или с помощью средств с замедленным высвобождением или с пролонгированным высвобождением.

[0309] Состав в контексте настоящего описания также может содержать более одного активного соединения, которое необходимо для конкретного показания, подвергаемого лечению, предпочтительно соединения, которые обладают комплементарными активностями, не оказывающими вредного влияния друг на друга. Альтернативно или дополнительно, композиция может содержать алкилирующий агент, антрациклин, антибиотик, антифолат, антиметаболит, антитубулиновый агент, ауристин,

сенсibilизатор химиотерапии, агент, связывающий малую бороздку ДНК, ингибитор репликации ДНК, дуокармицин, этопозид, фторированный пиримидин, лекситропсин, нитрозомочевину, платинол, пуриновый антиметаболит, пурамицин, сенсibilизатор радиации, стероид, таксан, ингибитор топоизомеразы и/или алкалоид барвинка. В некоторых вариантах осуществления композиция может содержать адриамицин, андроген, антрамицин (АМС), аспарагиназу, 5-азацитидин, азатиоприн, блеомицин, бусульфан, бутионинсульфоксимин, камптотецин, карбоплатин, кармустин (BSNU), СС-1065, хлорамбуцил, цисплатин, колхицин, циклофосфамид, цитарабин, цитидин арабинозид, цитохалазин В, дакарбазин, дактиномицин (ранее актиномицин), даунорубицин, декарбазин, доцетаксел, доксорубицин, эстроген, 5-фтордезоксифуридин, 5-фторурацил, грамицидин D, гидроксидаунорубицин, гидроксимочевину, идарубицин, ифосфамид, иринотекан, ломустин (CCNU), мехлоретамин, мелфалан, 6-меркаптопурин, метотрексат, митрамицин, митомицин С, митоксантрон, нитроимидазол, паклитаксел, пликамицин, преднизон, преднизолон, прокарбазин, стрептозотоцин, тенопозид, 6-тиогуанин, тиотепу, топотекан, винбластин, винкристин, винорелбин, VP-16 или VM-26. В некоторых вариантах осуществления композиция может содержать циклофосфамид, доксорубицин и преднизон (СНР). В некоторых вариантах композиция может содержать циклофосфамид, доксорубицин и преднизолон. В некоторых вариантах осуществления композиция может содержать доксорубицин, винбластин и дакарбазин (AVD). Такие молекулы подходящим образом присутствуют в комбинации в количествах, которые эффективны для предполагаемой цели.

[0310] Режимы дозирования корректируют для обеспечения оптимального желаемого ответа, например, максимального терапевтического ответа и/или минимальных побочных эффектов. В некоторых вариантах осуществления конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство (например, брентуксимаб ведотин) вводят в дозе, основанной на массе. Дозировка, вводимого конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство (например, брентуксимаб ведотина), может составлять от примерно 0,01 мг/кг до примерно 20 мг/кг, от примерно 0,05 мг/кг до примерно 20 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 20 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 15 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 5 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 4 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 3 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 2 мг/кг, от примерно 1 мг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 1 мг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 1 мг/кг до примерно 8 мг/кг, от примерно 1 мг/кг до примерно 5 мг/кг, от примерно 1 мг/кг до примерно 3 мг/кг, от примерно 1 мг/кг до примерно 2 мг/кг массы тела субъекта. Например, дозировка может составлять примерно 0,05 мг/кг, примерно 0,1 мг/кг, примерно 0,2 мг/кг, примерно 0,3 мг/кг, примерно 0,4 мг/кг, примерно 0,5 мг/кг, примерно 0,6 мг/кг, примерно 0,7 мг/кг, примерно 0,8 мг/кг, примерно 0,9 мг/кг, примерно 1,0 мг/кг, примерно 1,1 мг/кг, примерно 1,2 мг/кг, примерно 1,3 мг/кг, примерно 1,4 мг/кг, примерно 1,5 мг/кг, примерно 1,6 мг/кг, примерно 1,7 мг/кг, примерно 1,8 мг/кг, примерно 1,9 мг/кг, примерно 2,0 мг/кг, примерно 2,1 мг/кг, примерно 2,2 мг/кг,

примерно 360 мг, по меньшей мере примерно 380 мг, по меньшей мере примерно 400 мг, по меньшей мере примерно 420 мг, по меньшей мере примерно 440 мг, по меньшей мере примерно 460 мг, по меньшей мере примерно 480 мг, по меньшей мере примерно 500 мг, по меньшей мере примерно 600 мг, по меньшей мере примерно 700 мг, по меньшей мере примерно 800 мг, по меньшей мере примерно 900 мг, по меньшей мере примерно 1000 мг, по меньшей мере примерно 1100 мг, по меньшей мере примерно 1200 мг, по меньшей мере примерно 1300 мг, по меньшей мере примерно 1400 мг или по меньшей мере примерно 1500 мг.

[0313] В некоторых вариантах осуществления раскрытый в настоящем описании конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство (например, ведуцин брентуксимаб) вводят в фиксированной дозе. В некоторых вариантах осуществления фиксированная доза конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство представляет собой дозу (например, фиксированную дозу) от примерно 1 до примерно 1500 мг, от примерно 10 до примерно 1000 мг, например, от примерно 50 до примерно 800 мг, от примерно 100 до примерно 600 мг, от примерно 100 до примерно 400 мг или от примерно 100 до примерно 200 мг, например, примерно 1 мг, примерно 3 мг, примерно 5 мг, примерно 8 мг, примерно 10 мг, примерно 20 мг, примерно 30 мг, примерно 40 мг, примерно 50 мг, примерно 60 мг, примерно 70 мг, примерно 80 мг, примерно 90 мг, примерно 100 мг, примерно 110 мг, примерно 120 мг, примерно 130 мг, примерно 140 мг, примерно 150 мг, примерно 160 мг, примерно 170 мг, примерно 180 мг, примерно 190 мг, примерно 200 мг, примерно 220 мг, примерно 240 мг, примерно 260 мг, примерно 280 мг, примерно 300 мг, примерно 320 мг, примерно 340 мг, примерно 360 мг, примерно 380 мг, примерно 400 мг, примерно 420 мг, примерно 440 мг, примерно 460 мг, примерно 480 мг, примерно 500 мг, примерно 600 мг, примерно 700 мг, примерно 800 мг, примерно 900 мг, примерно 1000 мг, примерно 1100 мг, примерно 1200 мг, примерно 1300 мг, примерно 1400 мг или примерно 1500 мг.

[0314] Примерный режим дозирования включает введение один раз в неделю, один раз каждые 2 недели, один раз каждые 3 недели, один раз каждые 4 недели, примерно один раз в месяц, один раз каждые 3-6 месяцев или дольше. В некоторых вариантах осуществления конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство (например, брентуксимаб ведотин) вводят один раз примерно каждые 3 недели.

[0315] В некоторых вариантах осуществления в раскрытых в настоящем описании способах используется субтерапевтическая доза конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство (например, брентуксимаб ведотин). Субтерапевтические дозы конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство (например, брентуксимаб ведотин), используемые в способах по настоящему изобретению, выше 0,001 мг/кг и ниже 10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления субтерапевтическая доза составляет от примерно 0,001 мг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 0,01 мг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 0,01 мг/кг до примерно 1 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 1 мг/кг или от примерно 0,001 мг/кг до примерно 0,1 мг/кг массы тела. В некоторых вариантах осуществления субтерапевтическая доза составляет по меньшей мере примерно 0,001 мг/кг, по меньшей

мере примерно 0,005 мг/кг, по меньшей мере примерно 0,01 мг/кг, по меньшей мере примерно 0,05 мг/кг, по меньшей мере примерно 0,1 мг/кг, по меньшей мере примерно 0,2 мг/кг, по меньшей мере примерно 0,3 мг/кг, по меньшей мере примерно 0,4 мг/кг, по меньшей мере примерно 0,5 мг/кг, по меньшей мере примерно 0,6 мг/кг, по меньшей мере примерно 0,7 мг/кг, по меньшей мере примерно 0,8 мг/кг, по меньшей мере примерно 0,9 мг/кг, по меньшей мере примерно 1 мг/кг, по меньшей мере примерно 1,1 мг/кг, по меньшей мере примерно 1,2 мг/кг, по меньшей мере примерно 1,3 мг/кг, по меньшей мере примерно 1,4 мг/кг, по меньшей мере примерно 1,5 мг/кг, по меньшей мере, примерно 1,6 мг/кг или по меньшей мере примерно 1,7 мг/кг массы тела.

[0316] В некоторых вариантах осуществления лечение продолжают до тех пор, пока наблюдается клиническая польза или пока не возникнет неприемлемая токсичность или прогрессирование заболевания.

[0317] Дозировка и частота введения зависят от периода полувыведения терапевтического агента (например, конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство) у субъекта. В целом, человеческие антитела имеют самый длинный период полувыведения, за ними следуют гуманизированные антитела, химерные антитела и нечеловеческие антитела. Дозировка и частота введения могут меняться в зависимости от того, является ли лечение профилактическим или терапевтическим. В профилактических целях обычно вводят относительно низкие дозы с относительно редкими интервалами введения в течение длительного периода времени. Некоторые пациенты продолжают получать лечение до конца своей жизни. В терапевтических целях иногда требуется относительно высокая доза с относительно короткими интервалами введения до тех пор, пока прогрессирование заболевания не уменьшится или не прекратится, и пока у пациента не появится частичное или полное облегчение симптомов заболевания. После этого пациенту может быть назначен профилактический режим.

[0318] Фактические уровни дозирования активных ингредиентов в фармацевтических композициях по настоящему изобретению могут меняться для получения количества активного ингредиента, которое является эффективным для достижения желаемого терапевтического ответа у конкретного пациента и которое является эффективным для конкретной композиции и способа введения, при этом такие уровни дозирования не должны быть токсичными для пациента. Выбранный уровень дозирования будет зависеть от множества фармакокинетических факторов, включая активность используемых конкретных композиций по настоящему изобретению, способ введения, время введения, скорость экскреции конкретного используемого соединения, продолжительность лечения, наличие других лекарственных средств, соединений и/или материалов, используемых в комбинации с конкретными используемыми композициями, возраст, пол, вес, состояние, общее состояние здоровья и предыдущую историю болезни пациента, получающего лечение, и аналогичные факторы, хорошо известные в области медицины. Композицию по настоящему изобретению можно вводить одним или более путями введения, используя один или более из множества способов, хорошо известных в

данной области. Как будет понятно специалисту в данной области, путь и/или способ введения будет меняться в зависимости от желаемых результатов.

IV. Готовые изделия или наборы

[0319] Также в рамках настоящего изобретения предлагается готовое изделие или набор, который содержит терапевтическое средство, раскрытое в настоящем описании (например, конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство). Готовое изделие или набор может дополнительно содержать инструкции по применению терапевтического агента (например, конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство) в способах по изобретению. Готовое изделие или набор обычно включает этикетку, указывающую предполагаемое использование содержимого готового изделия или набора и инструкции по применению. Термин «этикетка» включает любые письменные или опубликованные материалы, прилагаемые к готовому изделию или комплекту или поставляемые вместе с ним. Таким образом, в определенных вариантах осуществления готовое изделие или набор содержит инструкции по применению конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство (например, брентуксимаб ведотина) в любом из способов, раскрытых в настоящем описании, таких как способ снижения активности CD30⁺ регуляторных Т-клеток (Treg) у субъекта, страдающего раком, и/или способ увеличения отношения CD8⁺ Т-клеток к CD30⁺ регуляторным Т-клеткам (Treg) у субъекта, страдающего раком. В некоторых вариантах осуществления субъект является человеком.

[0320] В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании представлено готовое изделие или набор для лечения субъекта, страдающего раком (например, имеющего рак), причем набор включает: (а) дозировку в диапазоне от примерно 0,1 до примерно 500 мг конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство; и (b) инструкции по применению конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство в любом из способов, раскрытых в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления для лечения пациентов-людей готовое изделие или набор содержит раскрытый в настоящем документе конъюгат антитела к человеческому CD30 с лекарственным средством, например брентуксимаб ведотин.

[0321] Готовое изделие или набор могут дополнительно содержать контейнер. Подходящие контейнеры включают, например, бутылки, флаконы (например, двухкамерные флаконы), шприцы (такие как однокамерные или двухкамерные шприцы) и пробирки. Контейнер может быть изготовлен из различных материалов, таких как стекло или пластик. Контейнер содержит лекарственный состав.

[0322] Готовое изделие или набор могут дополнительно содержать этикетку или вкладыш в упаковку, которые находятся на контейнере или связаны с ним и которые могут указывать способы восстановления и/или применения лекарственного состава. Этикетка или вкладыш в упаковку могут дополнительно информировать о пользе состава или назначении для подкожного, внутривенного или другого способа введения индивидууму. Контейнер, содержащий состав, может представлять собой флакон одноразового использования или флакон многократного использования, что позволяет выполнять

повторные введения восстановленного состава. Готовое изделие или набор может дополнительно содержать второй контейнер, содержащий подходящий разбавитель. Готовое изделие или набор может дополнительно включать другие материалы, желательные с коммерческой, терапевтической и пользовательской точек зрения, включая другие буферы, разбавители, фильтры, иглы, шприцы и вкладыши в упаковку с инструкциями по применению.

[0323] В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение предоставляет наборы с емкостями, содержащими единичные дозы. Такие наборы содержат контейнер с водным составом терапевтического антитела, включающим одно- или многокамерные предварительно заполненные шприцы. Типичные предварительно заполненные шприцы доступны от Vetter GmbH, Равенсбург, Германия.

[0324] Настоящее изобретение также предоставляет раскрытый в настоящем описании конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство, который связывается с CD30 (например, человеческим CD30), в комбинации с одним или более терапевтическими агентами (например, вторыми терапевтическими агентами) для использования в любом из раскрытых в настоящем описании способов, таких как способ снижения активности CD30⁺ регуляторных Т-клеток (Treg) у субъекта, страдающего раком, и/или способ увеличения отношения CD8⁺ Т-клеток к CD30⁺ регуляторным Т-клеткам (Treg) у субъекта, страдающего раком. В некоторых вариантах осуществления готовое изделие или набор по настоящему изобретению необязательно дополнительно содержит контейнер, содержащий второе терапевтическое лекарственное средство (например, второе терапевтическое средство), причем конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство представляет собой первое лекарственное средство (например, первое терапевтическое средство), и причем изделие или набор дополнительно содержит инструкции на этикетке или вкладыше в упаковку для лечения индивидуума вторым лекарственным средством в эффективном количестве. В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно содержит алкилирующий агент, антрациклин, антибиотик, антифолат, антиметаболит, антитубулиновый агент, ауристатин, сенсibilизатор для химиотерапии, агент, связывающий малую бороздку ДНК, ингибитор репликации ДНК, дуокармицин, этопозид, фторированный пиримидин, лекситропсин, нитрозомочевину, платинол, пуриновый антиметаболит, пурамицин, сенсibilизатор радиации, стероид, таксан, ингибитор топоизомеразы или алкалоид барвинка. В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно содержит второй терапевтический агент, который выбирают из группы, состоящей из адриамицина, андрогена, антрамицина (AMC), аспарагиназы, 5-азациитидина, азатиоприна, блеомицина, бусульфана, бутионинсульфоксимицина, камптотецина, карбоплатина, кармустина (BSNU), CC-1065, хлорамбуцила, цисплатина, колхицина, циклофосамида, цитарабина, цитидин арабинозида, цитохалазина В, дакарбазина, дактиномицина (ранее актиномицина), даунорубицина, декарбазина, доцетаксела, доксорубицина, эстрогена, 5-фтордезоксинуридина, 5-фторурацила, грамицидина D, гидроксидоунорубицина, гидроксимочевины, идарубицина, ифосамида, иринотекана,

ломустина (CCNU), мехлоретамин, мелфалан, 6-меркаптопурина, метотрексат, митрамицин, митомицин С, митоксантрон, нитроимидазол, паклитаксел, пликамицин, преднизон, преднизолон, прокарбазин, стрептозоцин, тенозид, 6-тиогуанин, тиотепа, топотекан, винбластин, винкристин, винорелбин, VP-16 и VM-26. В некоторых вариантах осуществления набор содержит циклофосфамид, доксорубин и преднизон (СНР). В некоторых вариантах осуществления набор содержит циклофосфамид, доксорубин и преднизолон. В некоторых вариантах осуществления набор содержит доксорубин, винбластин и дакарбазин (AVD).

[0325] В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предоставлено готовое изделие или набор, содержащий раскрытые в настоящем описании составы для введения в устройстве с автоинжектором. Автоинжектор может быть описан как инъекционное устройство, которое после активации доставляет свое содержимое без дополнительных необходимых действий со стороны пациента или администратора. Такие устройства особенно подходят для самолечения с помощью терапевтических составов, когда скорость доставки должна быть постоянной, а время доставки превышает несколько мгновений.

[0326] Понятно, что аспекты и варианты осуществления, раскрытые в настоящем описании, предназначены только для иллюстративных целей и что специалистам в данной области техники могут быть предложены различные модификации или изменения с учетом этих аспектов и вариантов осуществления, которые следует рассматривать как включенные в сущность и содержание настоящей заявки и объем прилагаемой формулы изобретения.

[0327] Изобретение будет более полно понято при рассмотрении приведенных ниже примеров. Однако их не следует истолковывать как ограничивающие объем изобретения. Понятно, что примеры и варианты осуществления, раскрытые в настоящем описании, предназначены только с целью иллюстрации, и что специалистам в данной области техники могут быть предложены различные модификации или изменения с учетом этих примеров и вариантов осуществления, которые следует рассматривать как включенные в сущность и объем настоящей заявки, а также в объем прилагаемой формулы изобретения.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство ослабляет пролиферирующие индуцибельные регуляторные Т-клетки *in vitro*.

[0328] CD4⁺ Т-клетки, выделенные из здоровых донорских РВМС (Astarte Biologics, Bothell Washington), использовали для создания индуцибельных регуляторных Т-клеток (iTreg). Дифференцировку iTreg выполняли в течение 1-2 недель в 6-луночных планшетах для тканевых культур при 37°C. Клетки инкубировали с частицами CD3/CD28 MACS iBead (Miltenyi biotec) при отношении гранул к клеткам 1:32 в 2-3 мл среды X-VIVO 15 (Lonza), содержащей IL-2 (50 нг/мл), TGFb (50 нг/мл), с 1:100 разведением липидной смеси 1 (Sigma-Aldrich). Экспрессию FoxP3 и CD30 в iTreg оценивали с помощью анализа FACS на проточном цитометре Attune NXT (Life Technologies). После дифференцировки отдельные донорские популяции iTreg находились в диапазоне 20-80% FoxP3⁺ и 40-70% CD30⁺.

[0329] Для оценки влияния брентуксимаб ведотина (BV) и конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство на жизнеспособность iTreg стимулировали пролиферацию клеток *in vitro* в присутствии BV или контрольного конъюгата антитело-лекарственное средство (IgG-ММАЕ). Вкратце, iTreg смешивали с гранулами CD3/CD28 (8:1) в RPMI с 10% FCS и помешали в 96-луночный круглодонный планшет с плотностью примерно $2,0 \times 10^4$ клеток/лунку. Титры BV или контрольного IgG-ММАЕ добавляли в лунки для репликации при указанных концентрациях до конечного объема 200 мкл, и планшеты инкубировали при 37°C в течение 4-5 дней. В последний день анализа клетки окрашивали красителем Zombie Aqua Viability и неконкурентным моноклональным антителом к α CD30-PE (Biolegend) для анализа FACS. BV приводил к дозозависимому снижению общего количества жизнеспособных iTreg у пяти отдельных доноров (фиг. 1А). Учитывая тот факт, что популяции дифференцированных iTreg продемонстрировали гетерогенную экспрессию CD30, а BV селективно таргетирует клетки, экспрессирующие CD30, определяли количество CD30⁺ iTreg. В соответствии с потерей суммарного количества iTreg из культуры BV продемонстрировал увеличенное истощение CD30⁺ iTreg (фиг. 1В).

Пример 2. Лечение конъюгатом анти-CD30 антитело-лекарственное средство снижает количество iTreg, что приводит к снижению подавления пролиферации CD8⁺ Т-клеток *in vitro*.

[0330] Добавление регуляторных Т-клеток к активированным CD8⁺ Т-клеткам *in vitro* функционально подавляет пролиферацию CD8⁺ Т-клеток. iTreg, полученные, как описано выше, от двух отдельных доноров, продемонстрировали подавляющую активность в отношении пролиферирующих аутологичных CD8⁺ Т-клеток *in vitro*. Как показано на фиг. 2А и фиг. 2В по каждому донору, путем увеличения отношения iTreg/CD8⁺ Т-клеток подавляется дальнейшее увеличение количества Т-клеток, что подтверждает подавляющую функцию. Для оценки влияния BV на подавление iTreg *in vitro* выполняли анализы подавления при совместном культивировании. iTreg и CD8⁺ Т-клетки смешивали в соотношении 1:2 и объединяли с гранулами CD3/CD28. Лунки с повторами обрабатывали путем добавления титра BV или контрольного IgG-ММАЕ. После четырех дней культивирования определяли количество жизнеспособных iTreg и CD8⁺ Т-клеток с помощью проточной цитометрии. Как показано на фиг. 2С и фиг. 2D, увеличение концентрации BV избирательно снижало количество iTreg, что приводило к увеличению накопления CD8⁺ Т-клеток у двух отдельных доноров.

Пример 3. Конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство приводит к истощению *in vitro* естественных Treg в периферической крови, но не количества CD8⁺ Т-клеток.

[0331] CD25^{hi} CD127^{lo} регуляторные Т-клетки или CD8⁺ Т-клетки, обогащенные из периферической крови, полученной из камер системы лейкоредукции (LRS), высевали с гранулами CD3/CD28⁺ IL-2 в круглодонные 96-луночные планшеты для тканевых культур и оставляли на 4-5 дней с титром BV или контрольного IgG-ММАЕ. В последний день

анализа клетки окрашивали, как описано выше (краситель для определения жизнеспособности и антитело к CD30-PE), и оценивали с помощью проточной цитометрии. У каждого донора наблюдали >50% экспрессию CD30 активированными Treg периферической крови и CD8⁺ Т-клетками, что свидетельствовало о высоком уровне экспрессии антигена для нацеливания BV. Как и в случае с культурами iTreg, BV приводил к дозозависимому снижению количества жизнеспособных CD30⁺ Treg у четырех отдельных доноров (фиг. 3А). Количество BV до 10 мкг/мл, напротив, не приводило к истощению CD30⁺ CD8⁺ Т-клеток (фиг.3В).

Пример 4. Конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство приводит к снижению количества человеческих регуляторных Т-клеток и к увеличению отношения CD8/Treg в модели ксено-GVHD.

[0332] Для оценки активности BV по отношению к активированным подтипам человеческих Т-клеток *in vivo* использовали модель острого заболевания «трансплантат против хозяина», вызванного ксенотрансплантатом (ксено-GVHD). В этой модели иммунодефицитных мышей NSG облучали малой дозой (2 Гр) в день 0 с последующим адоптивным переносом 5×10^6 здоровых донорских PBMC в день 1. Течение заболевания обусловлено активацией и пролиферацией человеческих CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, реактивных в мышинной модели, а при добавлении человеческих регуляторных Т-клеток кинетика заболевания замедляется.

[0333] Для оценки влияния BV на активированные CD8⁺ Т-клетки и Treg *in vivo*, Xeno-GVHD мышам вводили один раз внутрибрюшинно инъекцию PBS или BV (3 мг/кг) в PBS в день 5. В день 12 селезенки собирали и вручную пропускали через сито с ячейками диаметром 70 мкм. После центрифугирования каждую селезенку ресуспендировали в 3 мл буфера для лизиса ACK (Sigma) в течение 3 минут для удаления эритроцитов. Клетки промывали в RPMI+10% FCS для остановки реакции лизиса эритроцитов. Клетки селезенки ресуспендировали в 4 мл среды, и 200 мкл клеточной суспензии использовали для окрашивания и анализа методом проточной цитометрии (FACS). Суспензии клеток селезенки окрашивали красителем Zombie Aqua Viability (Biolegend) с последующим окрашиванием флуоресцентно мечеными антителами, нацеленными на CD3, CD8, CD4, FoxP3, CD25, CD45 и мышиный CD45.1, (разведение 1:50, Biolegend) в буфере для окрашивания (PBS, 2% FCS, 1% NRS, 0,05% NaN₃) при 4°C в течение 30 минут. Клетки промывали и ресуспендировали в 120 мкл окрашивающего буфера для FACS на основе планшетов с использованием проточного цитометра Attune NXT. Все события собирали из 80 мкл образца, и концентрации клеток, измеренные с помощью FACS, использовали для вычисления количества человеческих иммунных клеток. CD8⁺ Т-клетки идентифицировали как жизнеспособные dye^{neg} (негативно окрашенные), hCD45⁺, mCD45.1⁻, CD3⁺, CD8⁺ клетки. Treg идентифицировали как жизнеспособные dye^{neg} (негативно окрашенные), hCD45⁺, mCD45.1⁻, CD3⁺, CD4⁺, FoxP3⁺, CD25⁺ клетки.

[0334] Как показано на фиг. 4А, BV приводил к значительному уменьшению количества человеческих регуляторных Т-клеток в селезенке по сравнению только с PBS.

CD8⁺ Т-клетки селезенки, напротив, не подвергались воздействию BV с тенденцией к увеличению количества (фиг. 4B). В сумме эти данные свидетельствуют о том, что обработка BV приводит к увеличению отношения CD8⁺ Т-клетки/Treg *in vivo*, что находится в соответствии с увеличенной цитотоксической активностью Т-клеток (фиг. 4C).

Пример 5. Конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство восстанавливает количество CD30⁺ Т регуляторных клеток у пациентов с классической лимфомой Ходжкина

[0335] Влияние BV на циркулирующие иммунные клетки до сих пор полностью не изучено. Шестьдесят два пациента, взрослые пациенты с классической лимфомой Ходжкина (сНЛ), у которых наблюдался рецидив заболевания или которые были невосприимчивы к химиотерапии первой линии, были включены в исследование для оценки лечения с помощью BV. Исключались пациенты, которые ранее получали предшествующую терапию спасения, включая лучевую терапию спасения, для лечения рефрактерной сНЛ; BV или любую иммуноонкологическую терапию, затрагивающую пути PD-1, CTLA4 или CD137; и/или аллогенную или аутологичную трансплантацию стволовых клеток (ASCT). BV вводили пациентам в дозе 1,8 мг/кг в день 1, и пациентов оценивали в день 8. Иммунофенотипирование периферической крови методом проточной цитометрии выполняли с использованием растворов Q2 применительно к гепаринизированной цельной крови. Клеточные пеллеты, полученные в результате накопления в плазме, отправляли в адаптированный для Т-клеток Receptor β (TCR β) для секвенирования. Мононуклеарные клетки периферической крови выделяли из пробирок СРТ, замораживали и затем анализировали порциями с помощью Cytion с использованием местной платформы для внутриклеточного окрашивания цитокинов после стимуляции пептидом.

[0336] Оказалось, что лечение с помощью BV приводило к уменьшению популяций подгруппы Т-хелперов, включая регуляторные Т-клетки (фиг. 5). Поскольку BV является CD30-нацеленным терапевтическим средством и CD30 временно экспрессируется на иммунных клетках, включая В- и Т-клетки, оценивали экспрессию CD30 на клетках периферической крови у пациентов. Регуляторные Т-клетки экспрессировали больше CD30, чем любая другая исследованная подгруппа Т-клеток (фиг. 6). Количество этих регуляторных Т-клеток, экспрессирующих CD30, значительно уменьшилось в периферической крови после лечения с помощью BV (фиг. 7). Кроме того, лечение с помощью BV приводило к более значительному уменьшению количества CD30⁺ регуляторных Т-клеток по сравнению со снижением других CD30⁺ Т-хелперных клеток.

Пример 6. Экспрессия CD30 обогащена на CD25^{hi} CCR4^{hi} FOXP3^{hi} эффекторных Treg в PBMC

[337] Кримоконсервированные PBMC от здоровых доноров окрашивали красителем для жизнеспособных клеток, антител к CD3, CD4, CD8, CD45RA, FoxP3, CCR4, CD127 и CD25 (разведение 1:50, Biolegend) и оценивали с помощью проточной цитометрии. Популяции Т-клеток памяти и наивных Т-клеток различались по экспрессии CD45RA. Регуляторные Т-клетки идентифицировали с помощью соответствующей экспрессии CD4,

CD25, FoxP3 и/или CD127. Как показано на фиг. 8А, CD30 наиболее часто экспрессируется регуляторными Т-клетками по сравнению с подгруппами CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток памяти и наивных Т-клеток. Кроме того, подгруппа Treg, экспрессирующих FoxP3, в популяциях CD25^{hi} и CD25^{low/neg} показала, что экспрессия CD30 в высокой степени связана с подмножеством эффекторных регуляторных Т-клеток (FoxP3^{hi} CD25^{hi} CCR4^{hi}) (фиг. 8В).

Пример 7. Различия в экспрессии CD30 подмножествами Т-клеток и в выбросе (эффлюксе) лекарственного средства могут лежать в основе чувствительности к BV

[0338] Подмножества Т-клеток (CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺ CD25⁺ CD127⁻) сортировали из криоконсервированных РВМС методом магнитной селекции и активировали с помощью гранул CD3/CD28 (1:4) *in vitro* в течение 7 дней. Каждый день контролировали экспрессию CD30 с помощью проточной цитометрии. Значения от репрезентативного донора показаны в виде доли клеток, экспрессирующих CD30 (фиг. 9А), и относительного уровня экспрессии согласно значению средней интенсивности флуоресценции (MFI) (фиг. 9В). Обогащенные регуляторные Т-клетки демонстрировали повышенную кинетику экспрессии CD30 и общие уровни рецепторов CD30 по сравнению с CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетками после активации.

[0339] Для оценки того, приводила ли повышенная экспрессия CD30 регуляторными Т-клетками к усиленной доставке полезной нагрузки, выполняли анализ интернализации. В день 4 стимуляции *in vitro* при пиковом уровне экспрессии рецептора инкубировали подгруппы Т-клеток с анти-CD30 mAb, флуоресцентным в зависимости от условий, в течение 6 часов. Во время инкубации клетки анализировали с помощью проточной цитометрии на высвобождение внутриклеточной полезной нагрузки путем активации конструкции анти-CD30 mAb с репортером с подавленной флуоресценцией (фиг. 9С). Регуляторные Т-клетки показали ускоренное и повышенное высвобождение флуоресцентной полезной нагрузки относительно CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, что согласуется с повышенной экспрессией CD30 в день 4. Эти данные подтверждают вывод о том, что различия в экспрессии CD30 могут способствовать усиленной доставке лекарственного средства к регуляторным Т-клеткам (Treg).

[0340] Чувствительность клеток ко многим химиотерапевтическим агентам, в том числе к ММАЕ, зависит от присущей клеткам активности выброса лекарственного средства. Подмножества Т-клеток оценивали на относительную активность эффлюксной помпы с помощью анализа выброса родамина-123 в соответствии с протоколом производителя (Chemicon International, анализ с прямым воздействием красителя на множественную лекарственную устойчивость). Обогащенные по Т-клеткам популяции загружали родамином-123, инкубировали в водяной бане при 37°C и измеряли потерю флуоресценции в течение 5 часов с помощью проточной цитометрии. Регуляторные Т-клетки показали самый медленный выброс родамина-123 среди подгрупп Т-клеток, в то время как CD8⁺ Т-клетки показали быстрый клиренс внутриклеточного родамина-123 (фиг. 9D).

[0341] В целом активированные регуляторные Т-клетки демонстрируют повышенную экспрессию рецептора CD30 и доставку полезной нагрузки, а также

сниженную способность к выбросу лекарственного средства, обеспечивая механистическое обоснование наблюдаемой чувствительности к ВV по отношению к цитотоксическим CD8⁺ Т-клеткам.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ снижения активности CD30⁺ регуляторных Т-клеток (Treg) у субъекта, страдающего раком, включающий введение субъекту конъюгата антитело-лекарственное средство, причем конъюгат антитело-лекарственное средство содержит анти-CD30 антитело или его антигенсвязывающую часть, конъюгированную с монометилауристатином.
2. Способ по п.1, в котором снижение активности CD30⁺ Treg клеток включает уменьшение количества CD30⁺ Treg клеток.
3. Способ по п.2, в котором количество CD30⁺ Treg клеток уменьшается относительно количества одного или более других типов CD4⁺ Т-клеток.
4. Способ по п.3, в котором один или более других типов CD4⁺ Т-клеток включают Th1-клетки, Th2-клетки или Th17-клетки.
5. Способ по п.4, в котором один или более других типов CD4⁺ Т-клеток включают CD30⁺ Th1-клетки, CD30⁺ Th2-клетки или CD30⁺ Th17-клетки.
6. Способ по любому из пп.2-5, в котором количество CD30⁺ Treg клеток уменьшается относительно количества CD30⁺ Treg клеток у субъекта до введения конъюгата антитело-лекарственное средство.
7. Способ по п. 1, в котором снижение активности CD30⁺ Treg клеток включает снижение функции CD30⁺ Treg клеток.
8. Способ по п.7, в котором снижение функции CD30⁺ Treg клеток происходит относительно функции CD30⁺ Treg клеток у субъекта до введения конъюгата антитело-лекарственное средство.
9. Способ увеличения отношения CD8⁺ Т-клеток к CD30⁺ регуляторным Т-клеткам (Treg) у субъекта, страдающего раком, включающий введение субъекту конъюгата антитело-лекарственное средство, причем конъюгат антитело-лекарственное средство содержит анти-CD30 антитело или его антигенсвязывающую часть, конъюгированную с монометилауристатином.
10. Способ модуляции иммунного ответа у субъекта, страдающего раком, включающий введение субъекту конъюгата антитело-лекарственное средство, причем конъюгат антитело-лекарственное средство содержит анти-CD30 антитело или его антигенсвязывающую часть, конъюгированную с монометилауристатином, причем модуляция включает увеличение отношения CD8⁺ Т-клеток к CD30⁺ регуляторным Т-клеткам (Treg) у субъекта.
11. Способ по п.9 или п.10, в котором отношение CD8⁺ Т-клеток к CD30⁺ Treg клеткам увеличивается относительно отношения CD8⁺ Т-клеток к CD30⁺ Treg клеткам у субъекта до введения конъюгата антитело-лекарственное средство.
12. Способ по любому из пп.1-11, в котором CD30⁺ Treg клетки являются CD30⁺ индуцибельными регуляторными Т-клетками (iTreg) или CD30⁺ периферическими регуляторными Т-клетками (pTreg).
13. Способ по любому из пп.1-12, в котором монометилауристатин представляет

собой монометилауристатин E (ММАЕ).

14. Способ по любому из пп.1-12, в котором монометилауристатин представляет собой монометилауристатин F (ММАF).

15. Способ по любому из пп.1-14, в котором анти-CD30 антитело представляет собой анти-CD30 антитело AC10.

16. Способ по п.15, в котором анти-CD30 антитело представляет собой сAC10.

17. Способ по любому из пп.1-16, в котором анти-CD30 антитело конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, причем переменная область тяжелой цепи содержит:

(i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1;

(ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; и

(iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; и

причем переменная область легкой цепи содержит:

(i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4;

(ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и

(iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6.

18. Способ по любому из пп.1-17, в котором анти-CD30 антитело конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

19. Способ по любому из пп.1-17, в котором анти-CD30 антитело конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 8.

20. Способ по любому из пп.1-19, в котором конъюгат антитело-лекарственное средство дополнительно содержит линкер между анти-CD30 антителом или его антигенсвязывающей частью и монометилауристатином.

21. Способ по п.20, в котором линкер является расщепляемым пептидным линкером.

22. Способ по п.21, в котором расщепляемый пептидный линкер имеет формулу: -МС-vc-РАВ-.

23. Способ по любому из пп.1-22, в котором конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой брентуксимаб ведотин.

24. Способ по любому из пп.1-23, в котором субъект ранее получал лечение от рака.

25. Способ по п.24, в котором у субъекта отсутствовал ответ на лечение или возник рецидив после лечения первой линии.

26. Способ по любому из пп.1-23, в котором субъект ранее не получал лечение от

рака.

27. Способ по любому из пп.1-26, в котором рак представляет собой лимфому.
28. Способ по п.27, в котором лимфома представляет собой Т-клеточную лимфому.
29. Способ по п.27, в котором лимфома представляет собой В-клеточную лимфому.
30. Способ по п.27, в котором лимфома представляет собой неходжкинскую лимфому.
31. Способ по п.30, в котором неходжкинская лимфома представляет собой лимфому из зрелых Т-клеток.
32. Способ по п.30, в котором неходжкинская лимфома представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), периферическую Т-клеточную лимфому (PTCL), анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL) или кожную Т-клеточную лимфому (CTCL).
33. Способ по п.32, в котором неходжкинская лимфома представляет собой кожную Т-клеточную лимфому (CTCL).
34. Способ по п.32, в котором неходжкинская лимфома представляет собой анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL).
35. Способ по п.27, в котором лимфома представляет собой лимфому Ходжкина.
36. Способ по п.35, в котором субъект ранее получал лечение от лимфомы Ходжкина, и у субъекта отсутствовал ответ на лечение или возник рецидив после лечения первой линии.
37. Способ по п.36, в котором у субъекта возник рецидив после трансплантации аутологичных стволовых клеток.
38. Способ по п.36, в котором у субъекта возник рецидив после лечения первой линии, и субъекту не показана трансплантация аутологичных стволовых клеток.
39. Способ по п.35, в котором субъект ранее не получал лечение от лимфомы Ходжкина.
40. Способ по пп.35-39, в котором лимфома Ходжкина представляет собой классическую лимфому Ходжкина (сHL).
41. Способ по п.40, в котором классическая лимфома Ходжкина (сHL) представляет собой запущенную сHL.
42. Способ по п.40 или п.41, в котором субъект ранее получал лечение от сHL.
43. Способ по п.40 или п.41, в котором субъект ранее не получал лечение от сHL.
44. Способ по любому из пп.1-43, дополнительно включающий введение одного или более дополнительных терапевтических агентов, способных модулировать иммунный ответ.
45. Способ по п.44, в котором один или более дополнительных терапевтических агентов не являются антителом или его антигенсвязывающим фрагментом.
46. Способ по п.44, в котором один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.
47. Способ по любому из пп.1-43, дополнительно включающий введение одного

или более дополнительных терапевтических агентов.

48. Способ по п.47, в котором один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой курс химиотерапии, состоящий, по существу, из доксорубицина, винбластина и дакарбазина (AVD).

49. Способ по п.47, в котором один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой курс химиотерапии, состоящий, по существу, из циклофосфида, доксорубицина и преднизона (СНР).

50. Способ по п.47, в котором один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой алкилирующий агент, антрациклин, антибиотик, антифолат, антимеритолит, антитубулиновый агент, ауристатин, сенсibilизатор химиотерапии, агент, связывающий малую бороздку ДНК, ингибитор репликации ДНК, дуокармицин, этопозид, фторированный пиримидин, лекситропсин, нитрозомочевину, платинол, пуриновый антимеритолит, пурамицин, сенсibilизатор радиации, стероид, таксан, ингибитор топоизомеразы и/или алкалоид барвинка.

51. Способ по п.47, в котором один или более дополнительных терапевтических агентов выбирают из группы, состоящей из адриамицина, андрогена, антрамицина (АМС), аспарагиназы, 5-азациитидина, азатиоприна, блеомицина, бусульфана, бутионинсульфоксимицина, камптотецина, карбоплатина, кармустина (BSNU), СС-47, хлорамбуцила, цисплатина, колхицина, циклофосфида, цитарабина, цитидин арабинозида, цитохалазина В, дакарбазина, дактиномицина (ранее актиномицина), даунорубицина, декарбазина, доцетаксела, доксорубицина, эстрогена, 5-фтордезоксинуридина, 5-фторурацила, грамицидина D, гидроксидаунорубицина, гидроксимочевины, идарубицина, ифосфида, иринотекана, ломустина (CCNU), мехлоретамин, мелфалана, 6-меркаптопурина, метотрексата, митрамицина, митомицина С, митоксантрона, нитроимидазола, паклитаксела, пликамицина, преднизона, преднизолона, прокарбазина, стрептозотоцина, тенопозида, 6-тиогуанина, тиотепа, топотекана, винбластина, винкристина, винорелбина, VP-16 и VM-26.

52. Способ по п.47, в котором субъект страдает сНЛ, которая ранее не подвергалась лечению, причем один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой адриамицин, дакарбазин и винбластин.

53. Способ по п.52, в котором сНЛ представляет собой запущенную сНЛ.

54. Способ по п.47, в котором субъект страдает от лимфомы из зрелых Т-клеток, которая ранее не подвергалась лечению, причем один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой циклофосфамид, гидроксидаунорубицин и преднизон.

55. Способ по п.47, в котором субъект страдает от лимфомы из зрелых Т-клеток, которая ранее не подвергалась лечению, причем один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой циклофосфамид, гидроксидаунорубицин и преднизолон.

56. Способ по п.47, в котором один или более дополнительных терапевтических

агентов представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

57. Способ по любому из пп.1-56, дополнительно включающий лечение субъекта облучением.

58. Способ по п.34, в котором анапластическая крупноклеточная лимфома (ALCL) представляет собой системную анапластическую крупноклеточную лимфому (sALCL).

59. Способ по п.33, в котором кожная Т-клеточная лимфома (CTCL) представляет собой грибовидный микоз (MF).

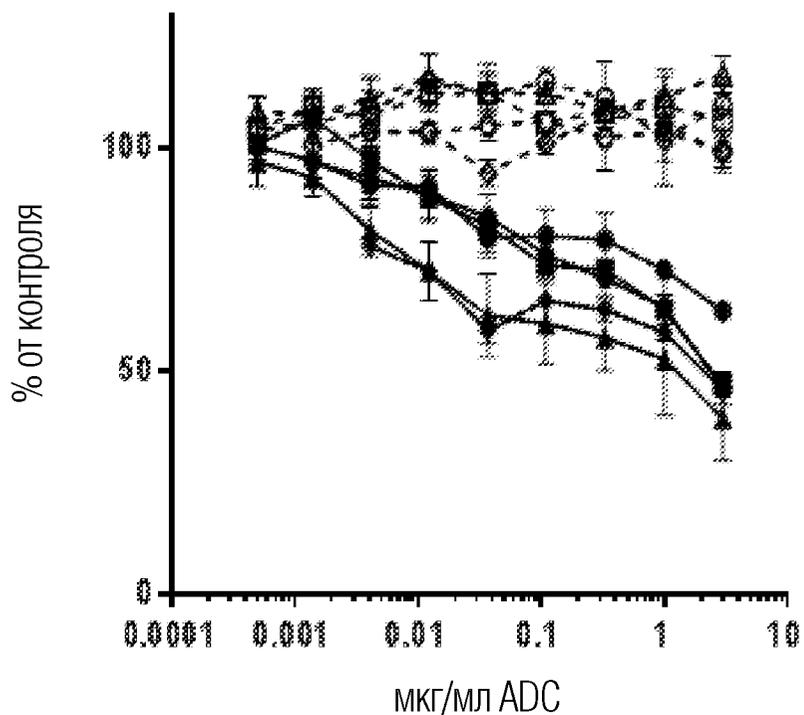
60. Способ по п.59, в котором грибовидный микоз (MF) представляет собой CD30-положительный грибовидный микоз (MF).

61. Способ по п.33, в котором кожная Т-клеточная лимфома (CTCL) представляет собой первичную кожную анапластическую крупноклеточную лимфому (pcALCL).

62. Способ по п.61, в котором субъект ранее получал системную терапию.

ФИГ. 1А

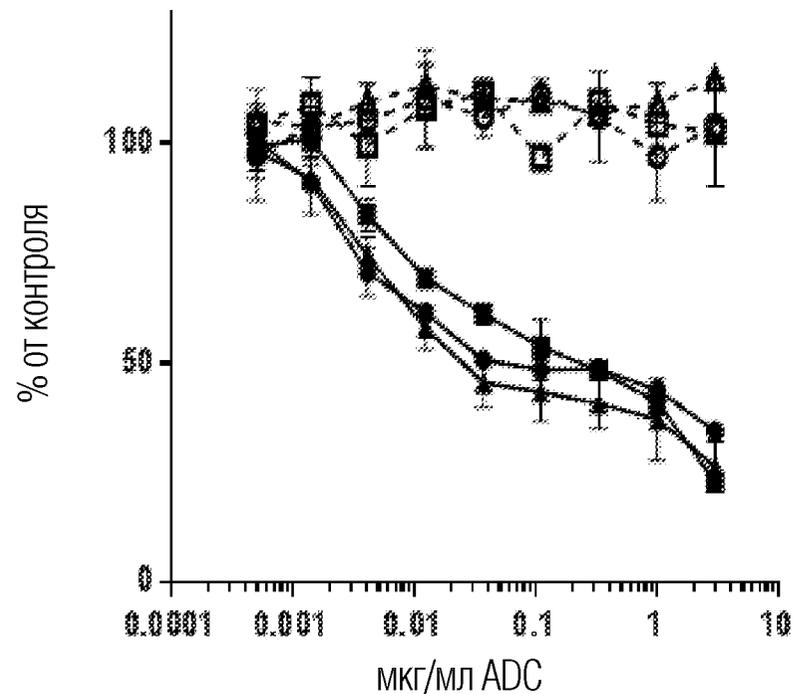
Общее количество iTreg



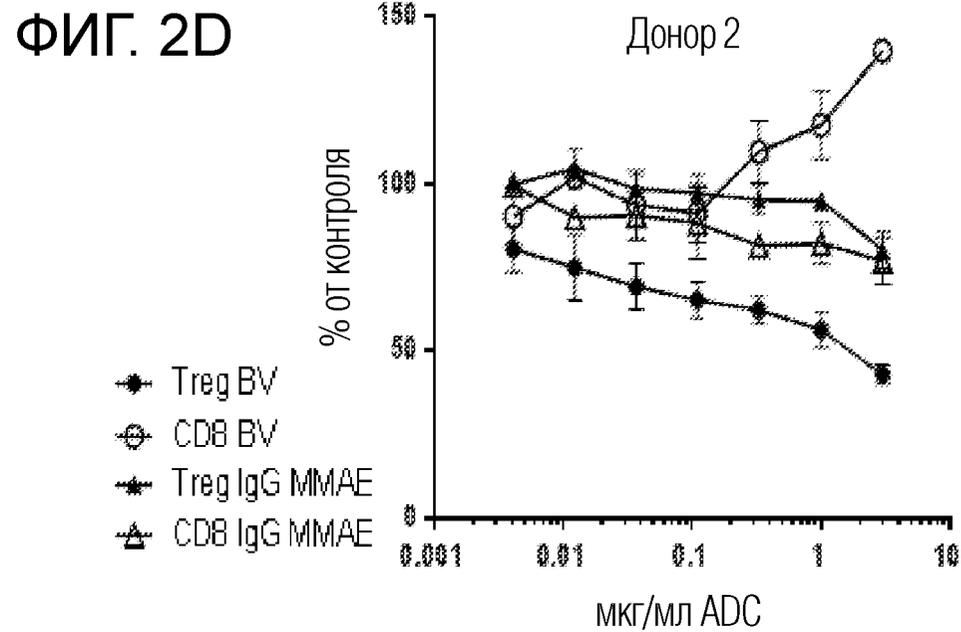
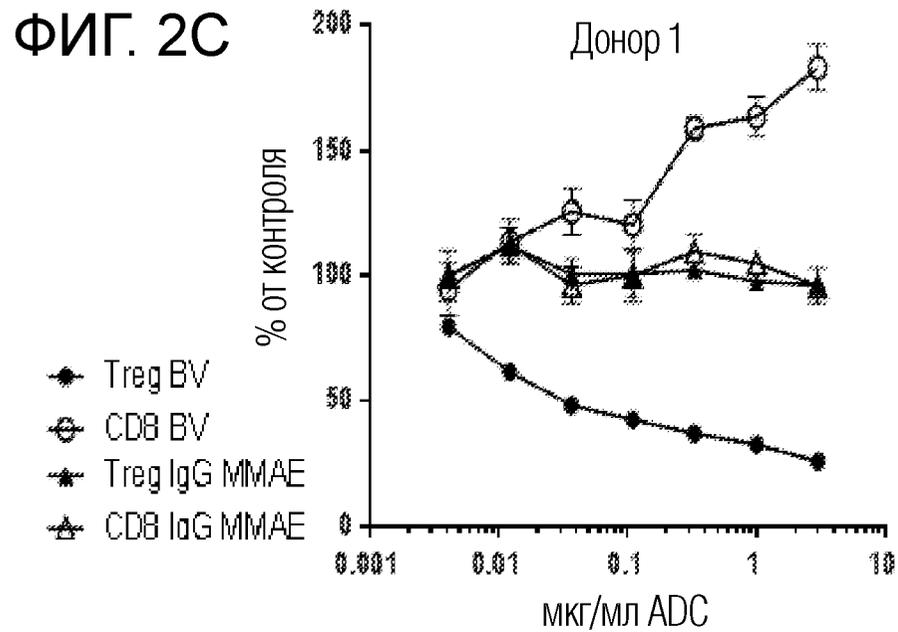
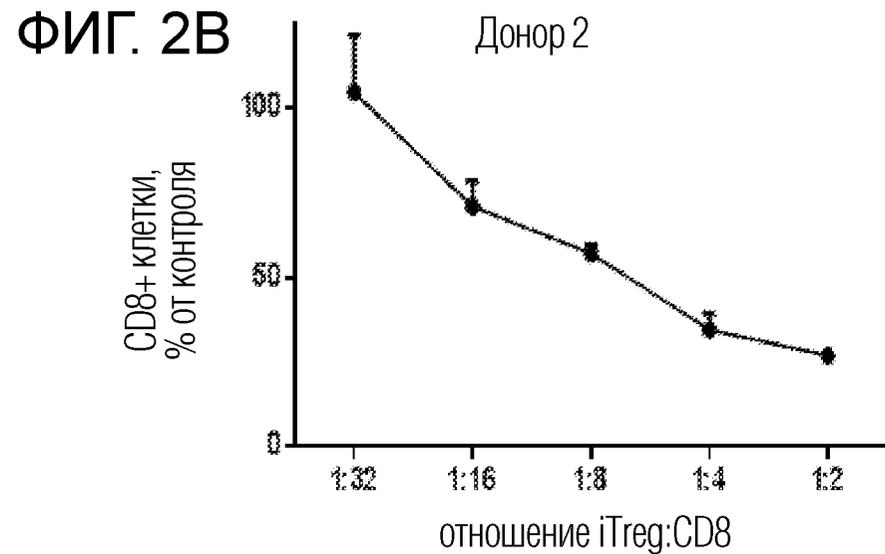
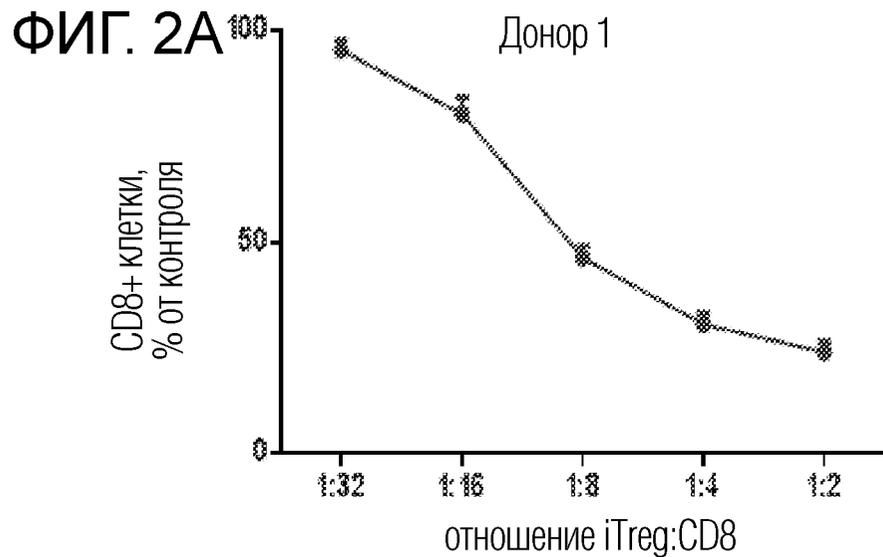
- | | |
|--------------|--------------------|
| ● Донор 1-BV | ○ Донор 1-IgG MMAE |
| ■ Донор 2-BV | □ Донор 2-IgG MMAE |
| ★ Донор 3-BV | ▲ Донор 3-IgG MMAE |
| ◆ Донор 4-BV | ◇ Донор 4-IgG MMAE |
| ● Донор 5-BV | ○ Донор 5-IgG MMAE |

ФИГ. 1В

CD30⁺ iTreg

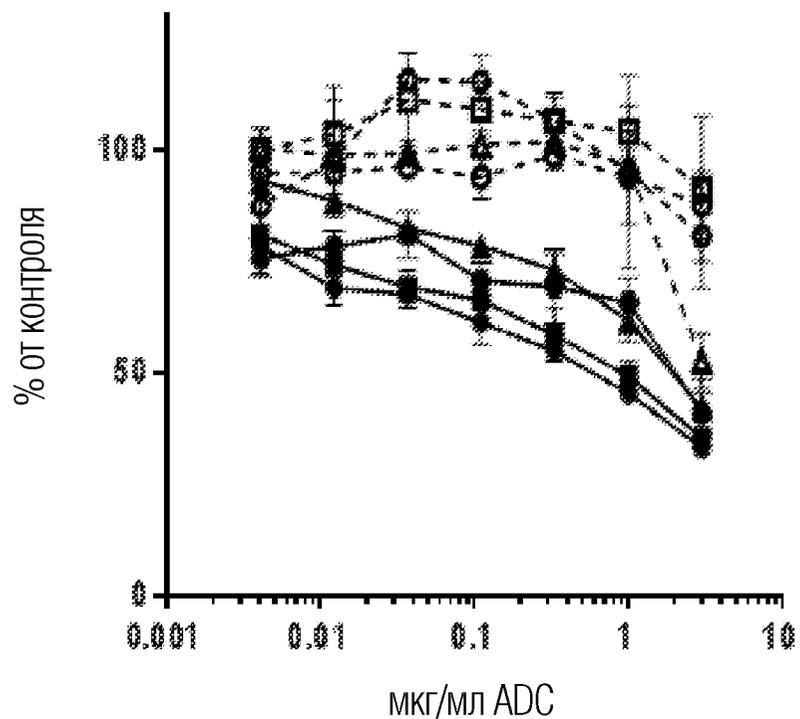


- | | |
|--------------|--------------------|
| ● Донор 1-BV | ○ Донор 1-IgG MMAE |
| ■ Донор 2-BV | □ Донор 2-IgG MMAE |
| ★ Донор 3-BV | ▲ Донор 3-IgG MMAE |



ФИГ. 3А

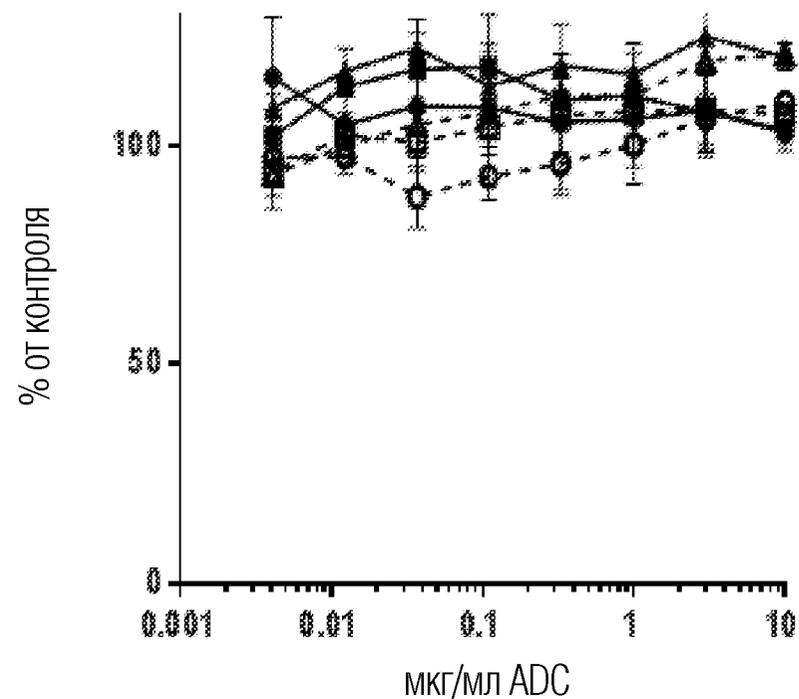
CD30⁺ природные Treg



- ◆ Донор 1-BV
- ◆ Донор 2-BV
- ◆ Донор 3-BV
- ◆ Донор 4-BV
- ◇ Донор 1-IgG MMAE
- ◇ Донор 2-IgG MMAE
- ◇ Донор 3-IgG MMAE
- ◇ Донор 4-IgG MMAE

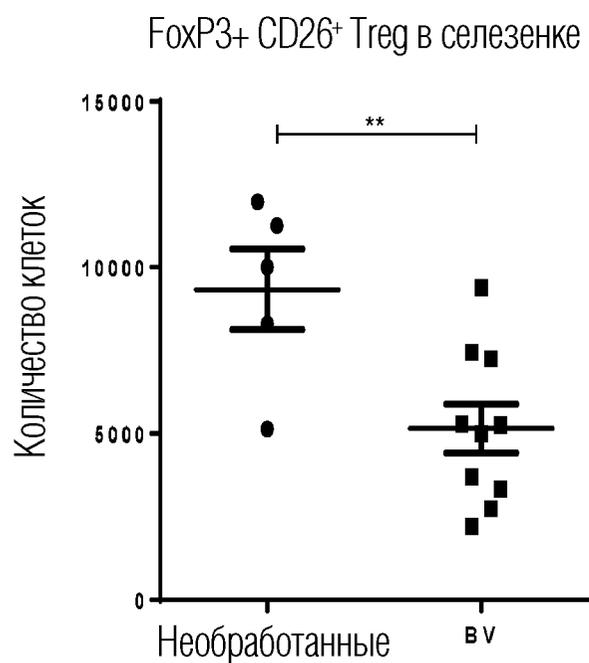
ФИГ. 3В

CD30⁺ CD8 T-клетки

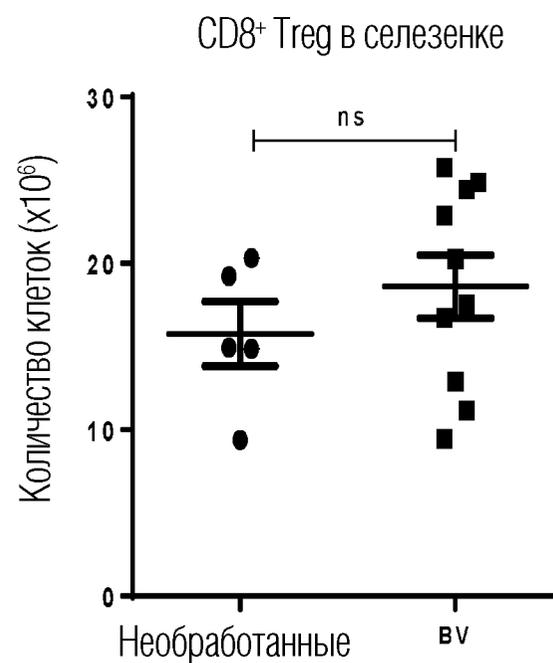


- ◆ Донор 1-BV
- ◆ Донор 2-BV
- ◆ Донор 3-BV
- ◇ Донор 1-IgG MMAE
- ◇ Донор 2-IgG MMAE
- ◇ Донор 3-IgG MMAE

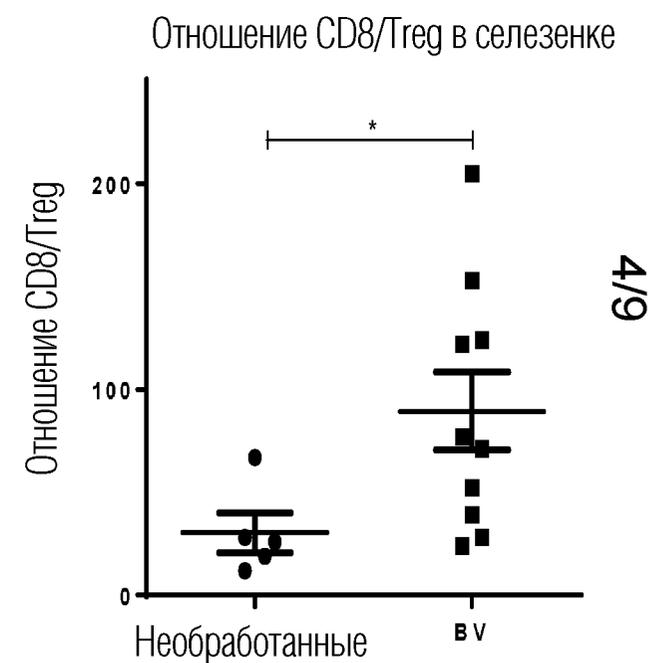
ФИГ. 4А



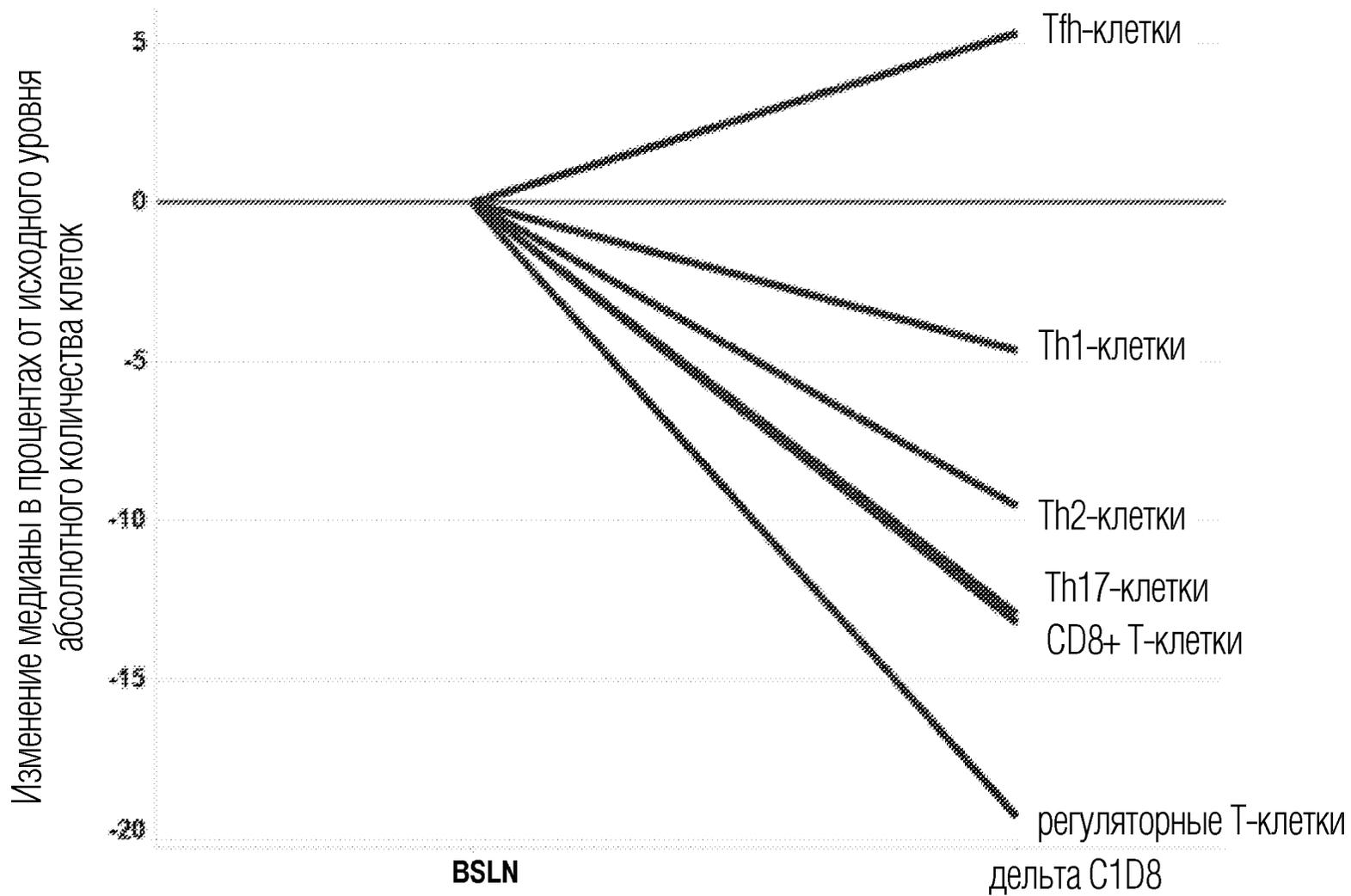
ФИГ. 4В



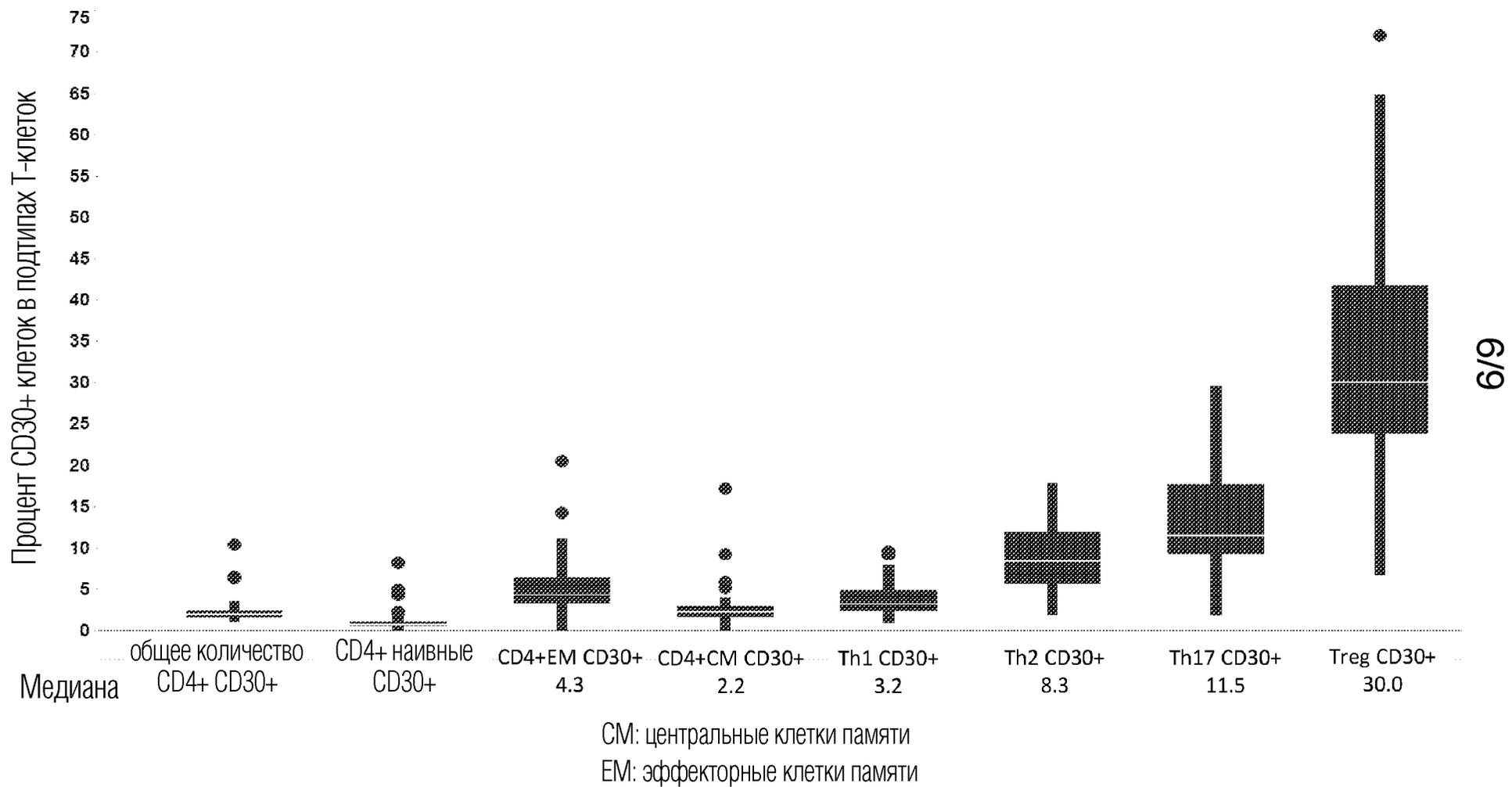
ФИГ. 4С



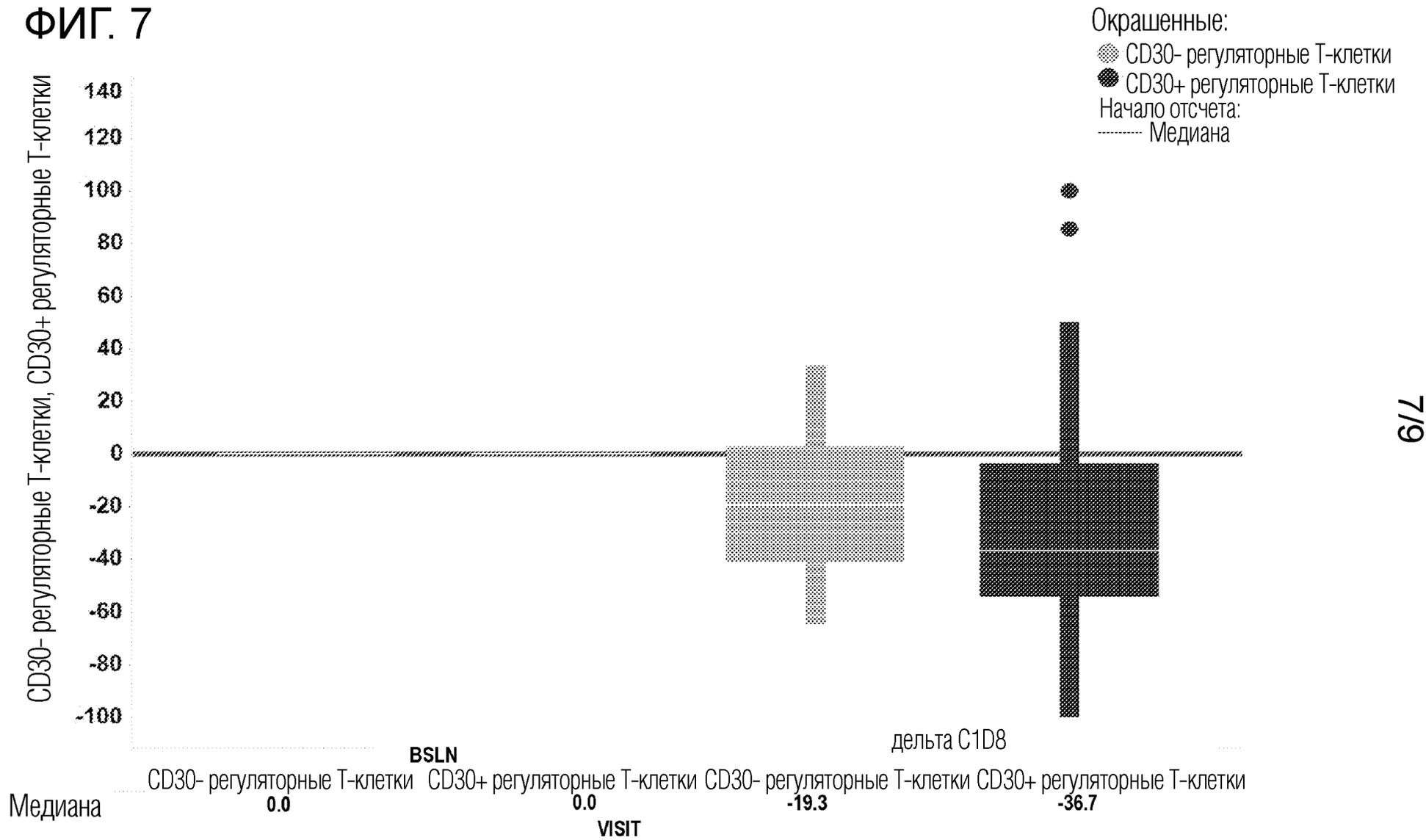
ФИГ. 5



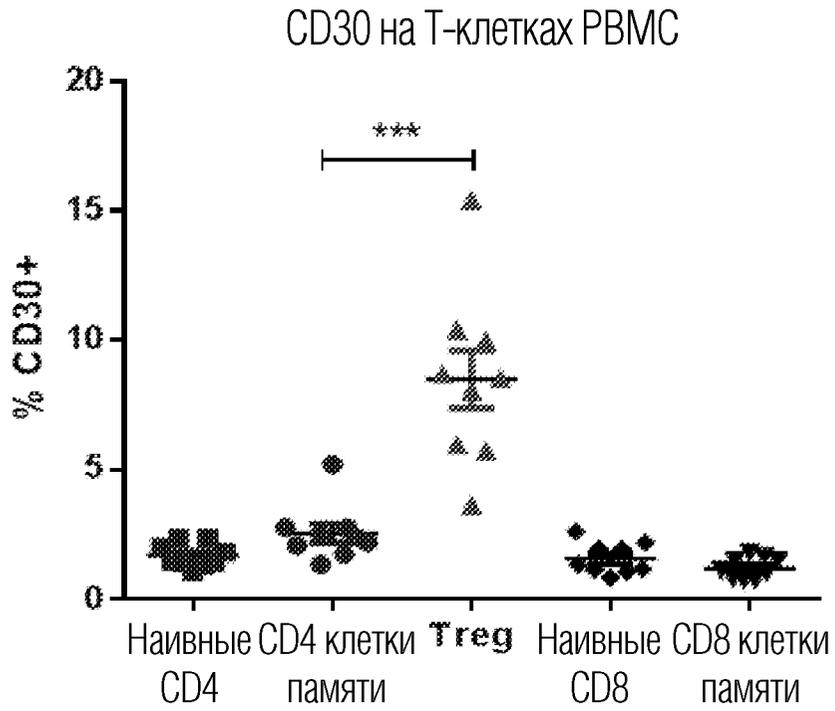
ФИГ. 6



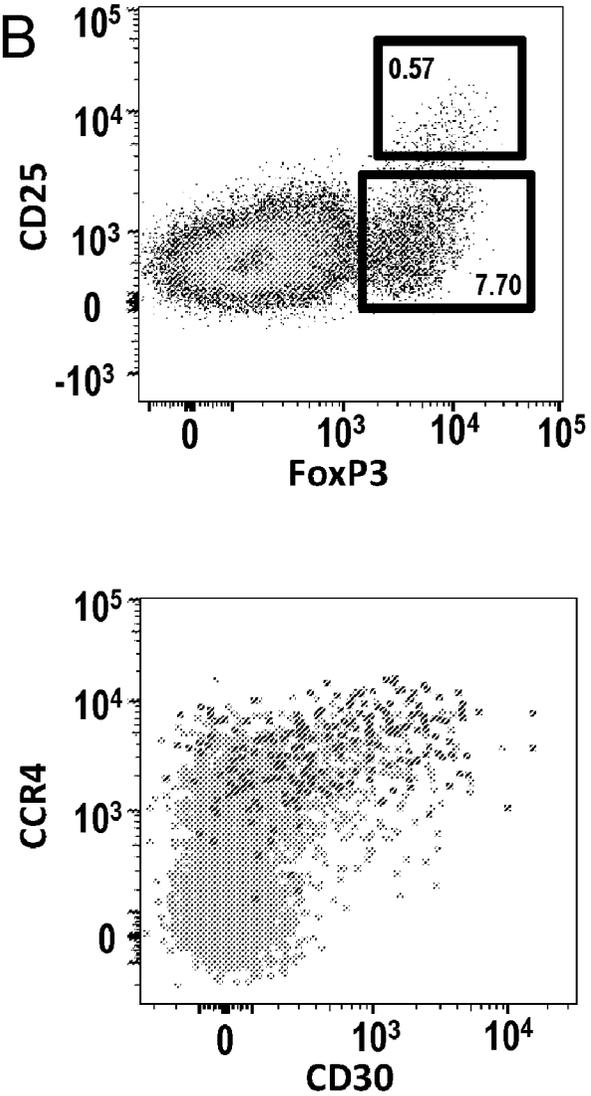
ФИГ. 7



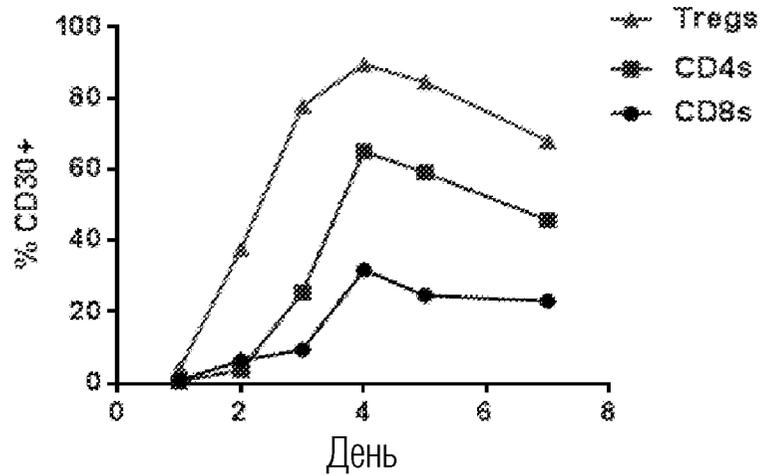
ФИГ. 8А



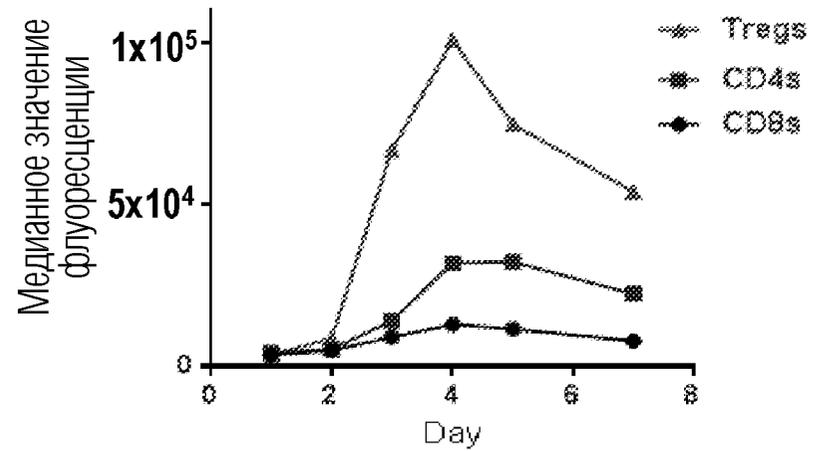
ФИГ. 8В



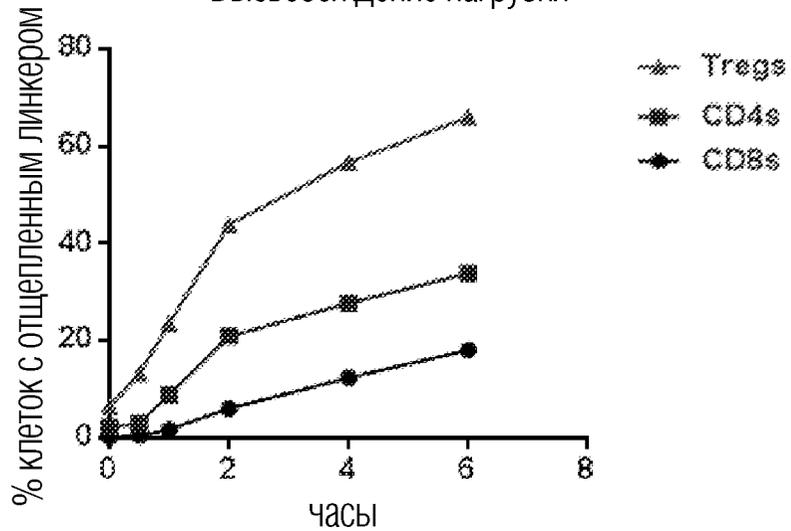
ФИГ. 9А Кинетика экспрессии CD30



ФИГ. 9В CD30 MFI



ФИГ. 9С Высвобождение нагрузки



ФИГ. 9D Выброс родамина

