

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202092753 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.03.12

(22) Дата подачи заявки
2019.05.15

(51) Int. Cl. *A61K 39/395* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

(54) БИСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АНТИТЕЛА К ВСМА/CD3 И GPRDC5D/CD3 ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАКА

(31) 62/672,222; 62/736,804; 62/842,080
(32) 2018.05.16; 2018.09.26; 2019.05.02
(33) US
(86) PCT/IB2019/054033
(87) WO 2019/220368 2019.11.21
(71) Заявитель:
ЯНССЕН БАЙОТЕК, ИНК. (US);
СТИХТИНГ ВЮМК (NL)

(72) Изобретатель:
Адамс Хомер, Годе Франсуа (US),
Фрерихс Крис, Ван Де Донк Нильс,
Верклей Кристи (NL)
(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящая заявка относится к биспецифическим антителам, либо ВСМА*CD3, либо GRRC5D*CD3. Биспецифические антитела предназначены для применения в лечении рефрактерных раковых заболеваний, особенно после предшествующего лечения антителом к CD38.

A1

202092753

202092753

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-565919EA/018

БИСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АНТИТЕЛА К ВСМА/CD3 И GPRDC5D/CD3 ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАКА

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Описаны способы лечения рака и повышения эффективности перенаправляющих Т-клетки терапевтических средств.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Уничтожение перенаправленными Т-клетками является желаемым механизмом действия во многих терапевтических областях. Как правило, молекулы, перенаправляющие Т-клетки, конструируют так, чтобы они имели по меньшей мере два антигенсвязывающих сайта, причем один сайт связывается с поверхностным антигеном клетки-мишени, а другой сайт связывается с поверхностным антигеном Т-клетки. Среди поверхностных антигенов Т-клеток для уничтожения перенаправленными Т-клетками в качестве мишени наиболее часто используется эпсилон-субъединица человеческого CD3 из белкового комплекса TCR. Как в доклинических, так и в клинических исследованиях было показано, что перенаправление Т-клеток опосредуют различные форматы биспецифических антител (May C et al., *Biochem Pharmacol*, 84: 1105-12, 2012; Frankel S R & Baeuerle P A, *Curr Opin Chem Biol*, 17(3): 385-92, 2013).

Опухоли обходят иммунное распознавание за счет создания иммуносупрессивного микроокружения опухоли (ТМЕ). В условиях устойчивого антигена и воспаления в ТМЕ Т-клетки становятся истощенными или нефункциональными и постепенно теряют свою эффекторную функцию и способность к пролиферации. Нарушение функции и сокращение числа Т-клеток, доступных для зацепления с терапевтическими средствами, которые опосредуют уничтожение перенаправленными Т-клетками, может снизить противоопухолевую эффективность терапевтического средства. Таким образом, существует потребность в повышении функциональности Т-клеток для оптимальной эффективности терапевтических средств, опосредующих уничтожение перенаправленными Т-клетками.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В описании предложен способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела к CD38 и перенаправляющего Т-клетки терапевтического средства для лечения рака.

В описании также предложен способ уничтожения опухолевой клетки у субъекта, включающий введение субъекту антитела к CD38 и перенаправляющего Т-клетки терапевтического средства, которое связывается с антигеном на опухолевой клетке на отрезок времени, достаточный для уничтожения опухолевой клетки.

В описании предложен способ повышения эффективности перенаправляющего Т-клетки терапевтического средства у субъекта, имеющего рак, включающий введение субъекту антитела к CD38.

В описании также предложен способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества биспецифического антитела ВСМАхCD3 и антитела к CD38 для лечения рака.

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

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

В описании также предложен способ лечения множественной миеломы у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества биспецифического антитела ВСМАхCD3 и антитела к CD38 для лечения множественной миеломы.

В описании также предложен способ лечения множественной миеломы у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества биспецифического антитела ВСМАхCD3 для лечения множественной миеломы, причем перед введением биспецифического антитела ВСМАхCD3 субъект получает лечение антителом к CD38.

В описании также предложен способ лечения множественной миеломы у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества биспецифического антитела ВСМАхCD3 для лечения множественной миеломы, когда у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению предшествующим терапевтическим средством против множественной миеломы.

В описании также предложена фармацевтическая композиция, содержащая биспецифическое антитело ВСМАхCD3, содержащее ВСМА-связывающий домен, содержащий VH с SEQ ID NO: 29 и VL с SEQ ID NO: 30, и CD3-связывающий домен, содержащий VH с SEQ ID NO: 39 и VL с SEQ ID NO: 40, и антитело к CD38, содержащее VH с SEQ ID NO: 4 и VL с SEQ ID NO: 5.

В описании также предложен способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества перенаправляющего Т-клетки терапевтического средства, которое связывает GPRC5D, и антитела к CD38 для лечения рака.

В описании также предложен способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества биспецифического антитела GPRC5DхCD3 для лечения рака, когда у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению предшествующим противораковым терапевтическим средством.

В описании также предложена фармацевтическая комбинация, содержащая

биспецифическое антитело GPRC5DxCD3, содержащее GPRC5D-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 43, HCDR2 с SEQ ID NO: 44, HCDR3 с SEQ ID NO: 45, LCDR1 с SEQ ID NO: 46, LCDR2 с SEQ ID NO: 47 и LCDR3 с SEQ ID NO: 48, и CD3-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 33, HCDR2 с SEQ ID NO: 34, HCDR3 с SEQ ID NO: 35, LCDR1 с SEQ ID NO: 36, LCDR2 с SEQ ID NO: 37 и LCDR3 с SEQ ID NO: 38, и антитело к CD38, содержащее HCDR1 с SEQ ID NO: 6, HCDR2 с SEQ ID NO: 7, HCDR3 с SEQ ID NO: 8, LCDR1 с SEQ ID NO: 9, LCDR2 с SEQ ID NO: 10 и LCDR3 с SEQ ID NO: 11.

В описании также предложен способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества перенаправляющего Т-клетки терапевтического средства, которое связывает CD19, и антитела к CD38 для лечения рака.

В описании также предложен способ повышения эффективности перенаправляющего Т-клетки терапевтического средства, которое связывает CD19, у субъекта, имеющего рак, включающий введение субъекту антитела к CD38 перед введением перенаправляющего Т-клетки терапевтического средства, которое связывает CD19.

В описании также предложена фармацевтическая комбинация, содержащая биспецифическое антитело CD19xCD3, содержащее блинатумомаб с SEQ ID NO: 53, и антитело к CD38, содержащее HCDR1 с SEQ ID NO: 6, HCDR2 с SEQ ID NO: 7, HCDR3 с SEQ ID NO: 8, LCDR1 с SEQ ID NO: 9, LCDR2 с SEQ ID NO: 10 и LCDR3 с SEQ ID NO: 11.

В описании также предложен набор, содержащий фармацевтическую композицию по описанию.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На **ФИГ. 1** показан опосредованный JNJ-957 лизис клеточной линии множественной миеломы (ММ) RPMI8226. В качестве эффекторных клеток использовали мононуклеарные клетки периферической крови (МНК ПК) здорового донора.

На **ФИГ. 2** показан опосредованный JNJ-957 лизис клеточной линии множественной миеломы (ММ) UM9. В качестве эффекторных клеток использовали мононуклеарные клетки периферической крови (МНК ПК) здорового донора.

На **ФИГ. 3** показан опосредованный JNJ-957 лизис клеточной линии множественной миеломы (ММ) U226. В качестве эффекторных клеток использовали мононуклеарные клетки периферической крови (МНК ПК) здорового донора.

На **ФИГ. 4** показан опосредованный JNJ-957 лизис клеточной линии множественной миеломы (ММ) MM1. В качестве эффекторных клеток использовали мононуклеарные клетки периферической крови (МНК ПК) здорового донора.

На **ФИГ. 5** показано, что в репрезентативном примере (n=2) с использованием клеток RPMI 8226, инкубированных с МНК ПК здорового донора, опосредованный JNJ-957 лизис клеток ММ сопровождался активацией и дегрануляцией Т-клеток CD4⁺, что

было определено по повышению поверхностной экспрессии CD25 (активация).

На **ФИГ. 6** показано, что в репрезентативном примере (n=2) с использованием клеток RPMI 8226, инкубированных с МНК ПК здорового донора, опосредованный JNJ-957 лизис клеток ММ сопровождался активацией и дегрануляцией Т-клеток CD4⁺, что было определено по повышению поверхностной экспрессии CD107a (дегрануляция).

На **ФИГ. 7** показано, что в репрезентативном примере (n=2) с использованием клеток RPMI 8226, инкубированных с МНК ПК здорового донора, опосредованный JNJ-957 лизис клеток ММ сопровождался активацией и дегрануляцией Т-клеток CD4⁺, что было определено по пропорциональной доле Т-клеток CD4⁺, дважды положительных по CD25 и CD107a.

На **ФИГ. 8** показано, что в репрезентативном примере (n=2) с использованием клеток RPMI 8226, инкубированных с МНК ПК здорового донора, опосредованный JNJ-957 лизис клеток ММ сопровождался активацией и дегрануляцией Т-клеток CD8⁺, что было определено по повышению поверхностной экспрессии CD25 (активация).

На **ФИГ. 9** показано, что в репрезентативном примере (n=2) с использованием клеток RPMI 8226, инкубированных с МНК ПК здорового донора, опосредованный JNJ-957 лизис клеток ММ сопровождался активацией и дегрануляцией Т-клеток CD8⁺, что было определено по повышению поверхностной экспрессии CD107a (дегрануляция).

На **ФИГ. 10** показано, что в репрезентативном примере (n=2) с использованием клеток RPMI 8226, инкубированных с МНК ПК здорового донора, опосредованный JNJ-957 лизис клеток ММ сопровождался активацией и дегрануляцией Т-клеток CD8⁺, что было определено по увеличенной пропорциональной доле Т-клеток CD4⁺, дважды положительных по CD25 и CD107a.

На **ФИГ. 11** показан опосредованный даратумумабом лизис клеток ММ, полученных у пациентов, имеющих впервые выявленную множественную миелому (ВВММ), и у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ММ (РРММ), не получавших даратумумаб, *in vitro*. Клетки множественной миеломы, полученные у рефрактерных к даратумумабу пациентов с РРММ, были резистентны к опосредуемому даратумумабом лизису **** P < 0,0001

На **ФИГ. 12** показан дозозависимый лизис полностью аутогенных МНК костного мозга (КМ), полученных у пациентов с впервые выявленной множественной миеломой (ВВММ, n=8) плазматическими клетками, Т-клетками и НК-клетками, опосредованный JNJ-957. Процент лизиса измеряли при различных концентрациях антител (0,0064-4,0 мкг/мл), как указано на Фигуре. Круги (верхняя линия): плазматические клетки; квадраты (средняя линия): Т-клетки; треугольники (нижняя линия): НК-клетки.

На **ФИГ. 13** показан дозозависимый лизис полностью аутогенных МНК костного мозга (КМ), полученных у пациентов с множественной миеломой (ММ), рефрактерных к лечению леналидомидом (n=15), плазматическими клетками, Т-клетками и НК-клетками, опосредованный JNJ-957. Процент лизиса измеряли при различных концентрациях антител (0,0064-4,0 мкг/мл), как указано на Фигуре. Круги (верхняя линия):

плазматические клетки; квадраты (средняя линия): Т-клетки; треугольники (нижняя линия): NK-клетки.

На **ФИГ. 14** показан дозозависимый лизис полностью аутогенных МНК костного мозга (КМ), полученных у пациентов с ММ, рефрактерных к лечению леналидомидом и даратумумабом (n=11), плазматическими клетками, Т-клетками и NK-клетками, опосредованный JNJ-957. Процент лизиса измеряли при различных концентрациях антител (0,0064-4,0 мкг/мл), как указано на Фигуре. Круги (верхняя линия): плазматические клетки; квадраты (средняя линия): Т-клетки; треугольники (нижняя линия): NK-клетки.

На **ФИГ. 15** показано, что опосредованный JNJ-957 лизис клеток ММ сопровождался активацией (по результатам оценки в виде повышенной поверхностной экспрессии CD25) Т-клеток CD4⁺ в пробах КМ пациентов с ВВММ, пациентов с РРММ, ранее не получавших даратумумаб (РРММ), и пациентов с РРММ, рефрактерных к даратумумабу (РРММ, рефрактерная к ДАРА). 3930: изотипический контроль; ВС3В4: биспецифическое антитело ВСМАхnull; 7008: биспецифическое антитело nullхCD3.

На **ФИГ. 16** показано, что опосредованный JNJ-957 лизис клеток ММ сопровождался дегрануляцией (по результатам оценки в виде повышенной поверхностной экспрессии CD107а) Т-клеток CD4⁺ в пробах КМ пациентов с ВВММ, пациентов с РРММ, ранее не получавших даратумумаб (РРММ), и пациентов с РРММ, рефрактерных к даратумумабу (РРММ, рефрактерная к ДАРА). 3930: изотипический контроль; ВС3В4: биспецифическое антитело ВСМАхnull; 7008: биспецифическое антитело nullхCD3.

На **ФИГ. 17** показаны результаты по клеткам, дважды положительным по CD25+CD107а⁺, в виде процентного содержания Т-клеток CD4⁺ в пробах КМ пациентов с ВВММ, пациентов с РРММ, не получавших даратумумаб (РРММ), и пациентов с РРММ, рефрактерных к даратумумабу (РРММ, рефрактерная к ДАРА), получавших JNJ-957 в указанных концентрациях. 3930: изотипический контроль; ВС3В4: биспецифическое антитело ВСМАхnull; 7008: биспецифическое антитело nullхCD3. Дважды положительные: дважды положительные по CD25 и CD107а Т-клетки CD4⁺.

На **ФИГ. 18** показано, что опосредованный JNJ-957 лизис клеток ММ сопровождался активацией (по результатам оценки в виде повышенной поверхностной экспрессии CD25) Т-клеток CD8⁺ в пробах КМ пациентов с ВВММ, пациентов с РРММ, ранее не получавших даратумумаб (РРММ), и пациентов с РРММ, рефрактерных к даратумумабу (РРММ, рефрактерная к ДАРА). 3930: изотипический контроль; ВС3В4: биспецифическое антитело ВСМАхnull; 7008: биспецифическое антитело nullхCD3.

На **ФИГ. 19** показано, что опосредованный JNJ-957 лизис клеток ММ сопровождался дегрануляцией (по результатам оценки в виде повышенной поверхностной экспрессии CD107а) Т-клеток CD8⁺ в пробах КМ пациентов с ВВММ, пациентов с РРММ, ранее не получавших даратумумаб (РРММ), и пациентов с РРММ, рефрактерных к даратумумабу (РРММ, рефрактерная к ДАРА). 3930: изотипический контроль; ВС3В4: биспецифическое антитело ВСМАхnull; 7008: биспецифическое антитело nullхCD3.

На **ФИГ. 20** показаны результаты по клеткам, дважды положительным по CD25+CD107a+, в виде процентного содержания Т-клеток CD8+ в пробах КМ пациентов с ВВММ, пациентов с РРММ, не получавших даратумумаб (РРММ), и пациентов с РРММ, рефрактерных к даратумумабу (РРММ, рефрактерная к ДАРА), получавших JNJ-957 в указанных концентрациях. 3930: изотипический контроль; BC3B4: биспецифическое антитело BCMAxnull; 7008: биспецифическое антитело nullxCD3. Дважды положительные: дважды положительные по CD25 и CD107a Т-клетки CD8+.

На **ФИГ. 21** показаны уровни экспрессии BCMA на клетках ММ (СИФ±станд. ош. среднего) у пациентов с ВВММ, пациентов с РРММ, не получавших даратумумаб, и пациентов с РРММ, рефрактерных к даратумумабу. Р-значения между указанными группами рассчитывали с использованием U-критерия Манна-Уитни; *P < 0,05; нс: не существенно.

На **ФИГ. 22** показаны уровни экспрессии PD-L1 на клетках ММ (СИФ±станд. ош. среднего) у пациентов с ВВММ, пациентов с РРММ, не получавших даратумумаб, и пациентов с РРММ, рефрактерных к даратумумабу. Р-значения между указанными группами рассчитывали с использованием U-критерия Манна-Уитни; *P < 0,05; нс: не существенно.

На **ФИГ. 23** показано исходное процентное содержание Treg в МНК КМ пациентов с ВВММ, пациентов с РРММ, не получавших даратумумаб, и пациентов с РРММ, рефрактерных к даратумумабу. **p < 0,01; нс: не существенно.

На **ФИГ. 24** показано исходное процентное содержание активированных Т-клеток (по результатам оценки в виде HLA-DR-положительной активности) в МНК КМ пациентов с ВВММ, пациентов с РРММ, не получавших даратумумаб, и пациентов с РРММ, рефрактерных к даратумумабу. **p < 0,01; нс: не существенно.

На **ФИГ. 25** показано исходное процентное содержание различных подмножеств Т-клеток в МНК КМ пациентов с ВВММ, пациентов с РРММ, не получавших даратумумаб, и пациентов с РРММ, рефрактерных к даратумумабу. *p < 0,05; **p < 0,01; Нз: не значимо. TEMRA: Т-клетки CD45RA+CCR7-; EM: эффекторные клетки памяти; CM: центральные клетки памяти; N: интактные Т-клетки.

На **ФИГ. 26** показан опосредованный JNJ-957 и аутогенными МНК КМ лизис клеток множественной миеломы у пациентов с ВВММ. Пробы дихотомизировали по частоте появления Treg на исходном уровне (низкий: ≤ 50-го перцентиля, высокая: > 50-го перцентиля). Нз: не значимо.

На **ФИГ. 27** показан опосредованный JNJ-957 и аутогенными МНК КМ лизис клеток множественной миеломы у не получавших даратумумаба пациентов с РРММ. Пробы дихотомизировали по частоте появления Treg на исходном уровне (низкий: ≤ 50-го перцентиля, высокая: > 50-го перцентиля). *p < 0,05; **p < 0,01; Нз: не значимо.

На **ФИГ. 28** показан опосредованный JNJ-957 и аутогенными МНК КМ лизис клеток множественной миеломы у пациентов с РРММ, рефрактерных к даратумумабу. Пробы дихотомизировали по частоте появления Treg на исходном уровне (низкий: ≤ 50-го

процентиля, высокая: > 50-го процентиля). * $p < 0,05$; ns: не существенно.

На **ФИГ. 29** показан опосредованный JNJ-957 лизис клеток ММ из проб КМ пациентов с ВВММ ($n=9$), пациентов с РРММ, не получавших даратумумаб, ($n=18$) и пациентов с РРММ, рефрактерных к даратумумабу, ($n=13$) после 48-часовой инкубации. Данные показаны в виде среднего значения $\pm$ станд. ош. среднего, Р-значения рассчитывали с использованием t-критерия Стьюдента. ** $P < 0,01$

На **ФИГ. 30** показано, что опосредованный JNJ-957 лизис клеток ММ из проб костного мозга (КМ), полученных у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой (РРММ) ($n=8$), был увеличен в пробах пациентов, получавших даратумумаб («После воздействия ДАРА»), по сравнению с пробами от тех же пациентов до начала лечения даратумумабом («До воздействия ДАРА»). Данные представлены как среднее $\pm$ станд. ош. среднего; Р-значения рассчитывали с помощью парного t-критерия. ns: не значимый; * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$.

На **ФИГ. 31** показано процентное содержание Treg в последовательных аспиратах КМ пациентов с РРММ до начала лечения даратумумабом («До воздействия ДАРА») и при развитии рефрактерного к даратумумабу заболевания («После воздействия ДАРА»). ns: не значимый.

На **ФИГ. 32** показано процентное содержание клеток $CD4^+$ в последовательных аспиратах КМ пациентов с РРММ до начала лечения даратумумабом («До воздействия ДАРА») и при развитии рефрактерного к даратумумабу заболевания («После воздействия ДАРА»). ns: не значимый.

На **ФИГ. 33** показано процентное содержание клеток $CD8^+$ в последовательных аспиратах КМ пациентов с РРММ до начала лечения даратумумабом («До воздействия ДАРА») и при развитии рефрактерного к даратумумабу заболевания («После воздействия ДАРА»). ns: не значимый.

На **ФИГ. 34** показано, что опосредованный JNJ-957 лизис клеток множественной миеломы RPMI8226 с использованием полученных у пациента МНК ПК в качестве эффекторных клеток был увеличен с помощью МНК ПК пациентов, получавших даратумумаб («МНК ПК во время воздействия ДАРА»), по сравнению с пробами тех же пациентов до начала лечения даратумумабом («МНК ПК до воздействия ДАРА») ($n=5$). Данные представлены как среднее $\pm$ станд. ош. среднего; Р-значения рассчитывали с помощью парного t-критерия. ns: не значимый; * $P < 0,05$.

На **ФИГ. 35** показано процентное содержание Treg в пробах МНК ПК пациентов с РРММ, не получавших даратумумаб («До воздействия ДАРА») и рефрактерных к даратумумабу («Во время воздействия ДАРА»).

На **ФИГ. 36** показано процентное содержание Т-клеток $CD4^+$ в пробах МНК ПК пациентов с РРММ, не получавших даратумумаб («До воздействия ДАРА») и рефрактерных к даратумумабу («Во время воздействия ДАРА»). ns: не значимый.

На **ФИГ. 37** показано процентное содержание Т-клеток $CD8^+$ в пробах МНК ПК пациентов с РРММ, не получавших даратумумаб («До воздействия ДАРА») и

рефрактерных к даратумумабу («Во время воздействия ДАРА»). ns: не значимый.

На **ФИГ. 38** показано, что добавление даратумумаба увеличивало лизис клеток ММ, опосредованный JNJ-957. Мононуклеарные клетки (МНК) КМ пациентов с ВВММ (n=8) обрабатывали JNJ-957 (0,032-0,8 мкг/мл) отдельно или в комбинации с 10 мкг/мл даратумумаба в течение 48 часов. Наблюдаемые («О») уровни лизиса клеток ММ с помощью JNJ-957 и даратумумаба сравнивали с ожидаемыми уровнями («Е») лизиса, которые рассчитывали с допущением, что комбинаторный эффект достигается за счет кумулятивных эффектов, как указано в способах. Черными столбиками обозначено среднее по группе значение $\pm$ станд. ош. среднего. Р-значения рассчитывали с помощью парного t-критерия Стьюдента. ns: не значимый.

На **ФИГ. 39** показано, что добавление даратумумаба увеличивало лизис клеток ММ, опосредованный JNJ-957. МНК КМ пациентов с РРММ, не получавших даратумумаб (n=17), обрабатывали JNJ-957 (0,032-0,8 мкг/мл) отдельно или в комбинации с 10 мкг/мл даратумумаба в течение 48 часов. Наблюдаемые («О») уровни лизиса клеток ММ с помощью JNJ-957 и даратумумаба сравнивали с ожидаемыми уровнями («Е») лизиса, которые рассчитывали с допущением, что комбинаторный эффект достигается за счет кумулятивных эффектов, как указано в способах. Черными столбиками обозначено среднее по группе значение $\pm$ станд. ош. среднего. Р-значения рассчитывали с помощью парного t-критерия Стьюдента. ns: не значимый.

На **ФИГ. 40** показано, что добавление даратумумаба увеличивало лизис клеток ММ, опосредованный JNJ-957. МНК КМ пациентов с РРММ, рефрактерных к даратумумабу (n=14), обрабатывали JNJ-957 (0,032-0,8 мкг/мл) отдельно или в комбинации с 10 мкг/мл даратумумаба в течение 48 часов. Наблюдаемые («О») уровни лизиса клеток ММ JNJ-957 и даратумумабом сравнивали с ожидаемыми уровнями («Е») лизиса, которые рассчитывали с допущением, что комбинаторный эффект достигается за счет кумулятивных эффектов, как указано в способах. Черными столбиками обозначено среднее по группе значение $\pm$ станд. ош. среднего. Р-значения рассчитывали с помощью парного t-критерия Стьюдента. JNJ-957 на Фигуре обозначается как JNJ-7957. Dara: даратумумаб. ns: не значимый.

На **ФИГ. 41** показан опосредованный блинатумомабом лизис клеточной линии Raji с использованием последовательных проб ПК от 11 пациентов с РРММ в качестве эффекторных клеток (Е : Т=10 : 1), которые были получены непосредственно перед началом лечения даратумумабом (черный, нижняя линия) и во время лечения даратумумабом (серый, верхняя линия); медианная продолжительность лечения 7 месяцев, диапазон 2-14 месяцев. Анализ цитотоксичности, обусловленной блинатумомабом, выполняли после 48 часов инкубации клеток Raji с блинатумомабом (0,01-10 мкг/мл) в присутствии этих МНК ПК. Данные представляют собой среднее значение $\pm$ станд. ош. среднего; эксперименты проводили в двух повторностях. Статистическую значимость (Р-значение) между указанными группами рассчитывали с использованием нелинейного регрессионного анализа.

На **ФИГ. 42** показан дозозависимый опосредованный JNJ-957 лизис МНК ПК, полученных у шести пациентов с первичным плазмочитарным лейкозом (пПЦЛ), плазматическими клетками, Т-клетками и НК-клетками. Процент лизиса измеряли при различных концентрациях антител (0,0064-4,0 мкг/мл), как указано на Фигуре. Верхняя линия: плазматические клетки; нижняя линия: линия наложения по Т-клеткам и НК-клеткам. JNJ-957 на Фигуре обозначается как JNJ-7957.

На **ФИГ. 43** показан опосредованный антителом к GPRC5DxCD3 лизис клеточной линии ММ с использованием последовательных проб ПК от 11 пациентов с РРММ в качестве эффекторных клеток (Е : Т=10 : 1), которые были получены непосредственно перед началом лечения даратумумабом (нижняя линия) и во время лечения даратумумабом (верхняя линия); медианная продолжительность лечения 7 месяцев, диапазон 2-14 месяцев. Анализ цитотоксичности, обусловленной блинатумомабом, выполняли после 48 часов инкубации клеток Raji с блинатумомабом (0,01-10 мкг/мл) в присутствии этих МНК ПК. Данные представляют собой среднее значение±станд. ош. среднего; эксперименты проводили в двух повторностях.

На **ФИГ. 44** показано, что добавление даратумумаба оказало кумулятивный эффект на лизис клеток ММ, опосредованный биспецифическим антителом к GPRC5DxCD3 (JNJ-7564). МНК КМ пациентов с РРММ, не получавших даратумумаб (n=17), обрабатывали биспецифическим антителом к GPRC5DxCD3 (0,00128-0,8 мкг/мл) отдельно или в комбинации с 10 мкг/мл даратумумаба в течение 48 часов. Наблюдаемые («О») уровни лизиса клеток ММ при использовании биспецифического антитела к GPRC5DxCD3 и даратумумаба сравнивали с ожидаемыми уровнями («Е») лизиса, которые рассчитывали с допущением, что комбинаторный эффект достигается за счет кумулятивных эффектов, как указано в способах. Черными столбиками обозначено среднее по группе значение ± станд. ош. среднего. Р-значения рассчитывали с помощью парного t-критерия Стьюдента. ns: не значимый. Dara: даратумумаб.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Описанные способы будут более понятны со ссылкой на приведенное ниже подробное описание в сочетании с прилагаемыми фигурами, которые являются частью настоящего описания. Следует понимать, что описанные способы не ограничены конкретными способами, описанными и/или приведенными в настоящем документе, и что цель используемой в настоящем документе терминологии имеет своей целью описание конкретных вариантов осуществления исключительно в качестве примера и не призвана носить ограничивающий характер в отношении заявленных способов. Все патенты, опубликованные заявки на патенты и публикации, упомянутые в настоящем документе, включены в него путем ссылки, как если бы они были полностью изложены в настоящем документе.

Используемые в настоящем документе формы единственного числа включают в себя и множественное число.

В настоящем описании и формуле изобретения используют различные термины,

относящиеся к аспектам описания. Такие термины должны иметь обычное для них значение в данной области, если не указано иное. Другие конкретно определенные термины следует толковать согласно приведенным в настоящем документе определениям.

Термин **«около»**, используемый в отношении числовых диапазонов, отсечек и удельных величин, означает «в пределах приемлемого диапазона ошибки» для конкретного значения, определенного обычным специалистом в данной области, причем ошибка отчасти зависит от того, каким образом измерено или определено это значение, т. е. от ограничений системы измерения. Если в примерах или в других разделах настоящего описания в контексте анализа, результата или варианта осуществления явным образом не указано иное, термин «около» означает «в пределах одного среднеквадратичного отклонения» в соответствии с практикой, принятой в данной области, или «в диапазоне до 5%», в зависимости от того, что больше.

Термин **«антитела»** подразумевается в широком значении и включает молекулы иммуноглобулинов, в том числе моноклональные антитела, включая мышинные, человеческие, гуманизированные и химерные моноклональные антитела, антигенсвязывающие фрагменты, мультиспецифические антитела, такие как биспецифические, триспецифические, тетраспецифические и т. п., димерные, тетрамерные или мультимерные антитела, одноцепочечные антитела, доменные антитела и любую другую модифицированную конфигурацию молекулы иммуноглобулина, которая содержит антигенсвязывающий сайт требуемой специфичности. «Полноразмерные антитела» состоят из двух тяжелых цепей (HC) и двух легких цепей (LC), соединенных между собой дисульфидными связями, а также из их мультимеров (например, IgM). Каждая тяжелая цепь состоит из вариабельной области тяжелой цепи (VH) и константной области тяжелой цепи (состоящей из доменов CH1, шарнирной области, CH2 и CH3). Каждая легкая цепь состоит из вариабельной области легкой цепи (VL) и константной области легкой цепи (CL). Области VH и VL можно дополнительно подразделить на области гипервариабельности, называемые областями, определяющими комплементарность (CDR), между которыми расположены каркасные области (FR). Каждая из VH и VL состоит из трех CDR и четырех сегментов FR, расположенных в направлении от amino-конца к карбокси-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 и FR4. В зависимости от аминокислотной последовательности константного домена тяжелой цепи иммуноглобулина могут относиться к пяти основным классам - IgA, IgD, IgE, IgG и IgM. IgA и IgG дополнительно подразделяются на изотипы IgA1, IgA2, IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. Легкие цепи антител любых видов позвоночных в зависимости от аминокислотных последовательностей их константных доменов можно отнести к одному из двух четко отличающихся типов, а именно каппа (κ) и лямбда (λ).

Термин **«антигенсвязывающий фрагмент»** или **«антигенсвязывающий домен»** относится к части молекулы иммуноглобулина, которая связывает антиген. Антигенсвязывающие фрагменты могут представлять собой синтетические, ферментативно получаемые или модифицированные методами генной инженерии

полипептиды, и они включают в себя VH, VL, VH и VL, фрагменты Fab, F(ab')₂, Fd и Fv, доменные антитела (dAb), состоящие из одного домена VH или одного домена VL, переменные домены IgNAR акулы, адаптированные к верблюду VH-домены, минимальные единицы распознавания, состоящие из аминокислотных остатков, имитирующих CDR-области антитела, например участки FR3-CDR3-FR4, HCDR1, HCDR2 и/или HCDR3, а также LCDR1, LCDR2 и/или LCDR3. Домены VH и VL могут быть связаны вместе посредством синтетического линкера с образованием различных типов конфигураций одноцепочечных антител, в которых домены VH/VL могут объединяться в пару внутримолекулярно или межмолекулярно в тех случаях, когда домены VH и VL экспрессируются отдельными одноцепочечными конструктами антител с образованием моновалентного антигенсвязывающего сайта, такими как одноцепочечный Fv (scFv) или диатело; они описаны, например, в международных патентных публикациях № WO1998/44001, WO1988/01649, WO1994/13804 и WO1992/01047.

Термин «**BCMA**» относится к антигену созревания В-клеток человека, также известному как CD269 или TNFRSF17 (UniProt Q02223). Внеклеточный домен BCMA охватывает остатки 1-54 последовательности Q02223. BCMA человека содержит аминокислотную последовательность с **SEQ ID NO: 2**.

SEQ ID NO: 2

MLQMAGQCSQNEYFDSLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNA
ILWTCLGLSLIISLAVFVLMFLLRKINSEPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKSRTGDEILP
RGLEYTVEECTCEDCIKSKPKVDSDFHCFPLPAMEEGATILVTTKTNDYCKSLPAALSATE
IEKSISAR

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

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

Термин «**CD123**» относится к альфа-субъединице человеческого рецептора интерлейкина-3 (IR3RA), имеющей аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 57. Внеклеточный домен CD123 охватывает остатки 19-305 последовательности с SEQ ID NO: 57.

CD123 (SEQ ID NO: 57)

MVLLWLTLILLIALPCLLQTKEDPNPPITNLRMKAKAQQLTWDLNRNVTDIECVK
 DADYSMPAVNNSYCQFGAISLCEVTNYTVRVANPPFSTWILFPENSGKPWAGAENLTC
 WIHDVDFLSCSWAVGPGAPADVQYDLYLVANRRQQYECLHYKTDAQGTRIGCRFDD
 ISRLSSGSQSSHILVRGRSAAFIPCTDKFVVFSQIEILTPPNMTAKCNKTHSFMHWKMRS
 HFNRKFRYELQIQKRMQPVITEQVRDRTSFQLLNPGTYTVQIRARERVYEFLSAWSTPQR
 FECDQEEGANTRAWRTSLIALGTLLALVCVFVICRRYLVMQRLFPRIPHMKDPIGDSFQ
 NDKLVVWEAGKAGLEECLVTEVQVVQKT

Термин «**CD19**» относится к антигену В-лимфоцитов человека CD19, имеющему аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 58. Внеклеточный домен CD19 охватывает остатки 20-291 последовательности с SEQ ID NO: 58.

CD19 (SEQ ID NO: 58)

MPPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRE
 SPLKP

FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVN
 VEGSGE

LFRWNVSDLGGLGCGLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCL
 PPRDSL

NQSLSQDLTMAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDR
 PARDMW

VMETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNLTMSFHLEITARPVLWHWLLRTGGWKV
 SAVTLAYL

IFCLCSLVGILHLQRALVLRKRKRMTDPTRRFFKVTPPPGSGPQNQYGNVLSLP
 TPTSG

LGRAQRWAAGLGGTAPSYGNPSSDVQADGALGSRSPPGVGPEEEEEGEGYEEDPS
 EEDSEF

YENDSNLGQDQLSQDGSQYENPEDEPLGPEDEDSFSNAESYENEDDELTQPVART
 MDFLS

PHGSAWDPSREATSLGSQSYEDMRGILYAAPQLRSIRGQPGPNHEEDADSYENM
 DNPDPG

DPAWGGGGRMGTWSTR

Термин «**CD3**» относится к человеческому антигену, который экспрессируется на Т-клетках в составе мультимолекулярного комплекса Т-клеточного рецептора (TCR) и который состоит из гомодимера или гетеродимера, образованного в результате ассоциации двух или четырех цепей рецептора: CD3-эпсилон, CD3-дельта, CD3-дзета и CD3-гамма. CD3-эпсилон человека содержит аминокислотную последовательность с **SEQ ID NO: 3**. **SEQ ID NO: 22** демонстрирует внеклеточный домен CD3-эпсилон.

SEQ ID NO: 3

MQSGTHWRVLGLCLLSVGWVGQDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPG
 SEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLY
 LRARVCENCMEMDVMSVATIVIVDITGGLLLLVEYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGG

RQRGQNKERPPPVNPDYEPKRGQRDLYSGLNQRRRI

SEQ ID NO: 22

DGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGEDDDKNIGS
DEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMD

Термин «**CD33**» относится к поверхностному антигену CD33 миелоидных клеток, имеющему аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 97. Внеклеточный домен CD33 охватывает остатки 18-259 последовательности с SEQ ID NO: 97.

CD33 (SEQ ID NO: 97)

MPLLLLLPLLWAGALAMDPNFWLQVQESVTVQEGLCVLVPCTFFHPIPYDYDKNS
PVHGYWFREGAIISRDSPVATNKLDQEVQEETQGRFRLLGDPSRNNCSLSIVDARRRDN
GSYFFRMERGSTKYSYKSPQLSVHVTDLTHRPKILIPGTLEPGHSKNLTCVSWACEQGT
PPIFSWLSAAPTSLGPRTTTHSSVLIITPRPQDHGTNLTCQVKFAGAGVTTERTIQLNVITYV
PQNPTTGIFPGDGSQKQETRAGVVHGAIGGAGVTALLALCLCLIFFIVKTHRRKAARTAV
GRNDTHPTTGSASPKHQKKSKLHGPTETSSCSGAAPTVMDEELHYASLNFHGMNPSK
DTSTEYSEVRTQ

Термин «**CD38**» относится к человеческому белку CD38 (учетный номер UniProt P28907) (синонимы: АДФ-рибозилциклаза 1, цАДФ-гидролаза 1, циклическая АДФ-рибозогидролаза 1). Человеческий CD38 имеет аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 1. CD38 представляет собой трансмембранный одноцепочечный белок типа II с аминокислотными остатками 1-21, представляющими цитозольный домен, аминокислотными остатками 22-42, представляющими трансмембранный домен, и остатками 43-300, представляющими внеклеточный домен.

SEQ ID NO: 1

MANCEFSPVSGDKPCCRLSRRAQLCLGVSLVLILVVVLAVVVPRWRQQWSGPG
TTKRFPETVLARCVKYTEIHPEMRHVDCQSVWDAFKGAFISKHPCNITEEDYQPLMKLG
TQTVPCNKILLWSRIKDLAHQFTQVQRDMFTLEDTLGLYLADDLTWCGEFNTSKINYQS
CPDWRKDCSNNPVSFVWKTVSRRFAEAACDVVHVMLNGSRSKIFDKNSTFGSVEVHNL
QPEKVQTLEAWVIHGGREDSRDLCQDPTIKELESISKRNIFSCCKNIYRPDKFLQCVKNP
EDSSCTSEI

Термины «**область CH3**» или «**домен CH3**» относятся к области CH3 иммуноглобулина. Область CH3 антитела IgG1 человека соответствует аминокислотным остаткам 341-446. Однако область CH3 может также представлять собой любой из других изотипов антител, описанных в настоящем документе.

Термин «**химерный антигенный рецептор**», или «**CAR**», относится к сконструированным Т-клеточным рецепторам, которые прививают лиганд или антигенную специфичность на Т-клетки (например, интактные Т-клетки, центральные Т-клетки памяти, эффекторные Т-клетки памяти или их комбинации). CAR также известны как искусственные Т-клеточные рецепторы, химерные Т-клеточные рецепторы или химерные иммунорецепторы. CAR содержат внеклеточный домен, способный связываться с антигеном, трансмембранный домен и по меньшей мере один внутриклеточный домен.

Внутриклеточный домен CAR содержит полипептид, который, как известно, выполняет функцию домена, передающего сигнал для активации или ингибирования биологического процесса в клетке. Трансмембранный домен содержит любой пептид или полипептид, который, как известно, охватывает клеточную мембрану и может выполнять функцию связывания внеклеточного и сигнального доменов. Химерный антигенный рецептор может дополнительно содержать шарнирный домен, который служит в качестве линкера между внеклеточным и трансмембранным доменами.

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

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

Предполагается, что термин **«содержащий»** служит для включения примеров, которые охватываются терминами «состоящий по существу из» и «состоящий из»; аналогичным образом предполагается, что термин «состоящий по существу из» включает в себя примеры, которые охватываются термином «состоящий из». Если из контекста явно не следует иное, в данном описании и формуле изобретения слова «содержать», «содержащий» и т. п. следует толковать в охватывающем смысле, в отличие от исключаящего или исчерпывающего смысла; то есть в смысле «включая, без ограничений».

Термин «усиливать» или «усиленный» относится к усилению одной или более функций исследуемой молекулы по сравнению с контрольной молекулой или комбинации исследуемых молекул по сравнению с одной или более контрольными молекулами. Примерами функций, которые можно измерить, являются уничтожение опухолевых клеток, активация Т-клеток, относительное или абсолютное число Т-клеток, опосредованная Fc эффекторная функция (например, ADCC, CDC и/или ADCP) или связывание с Fcγ-рецептором (FcγR) или FcRn. Термин «усиленный» может означать

усиление на около 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более или статистически значимое усиление.

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

Термин «**GPRC5D**» относится к связанному с G-белком рецептору, семейству C, группе 5, члену D человека, имеющему аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 98.

GPRC5D (SEQ ID NO: 98)

MYKDCIESTGDYFLLCDAEGPWGIIIESLAILGIVVTILLLLAFLFLMRKIQDCSQ
WNVL

PTQLLFLLSVLGLFGLAFAFIHNLNQQTAPVRYFLFGVLFALCFSCLLAHASNLVK
LVRG

CVSFSWTTILCIAIGCSLLQIIATEYVTLIMTRGMMFVNMTPCQLNVDFVLLVY
VLFL

MALTFVSKATFCGPCENWKQHGRILFITVLFSSIIWVWISMLLRGNPQFQRQPQ
WDDP

VVCIALVTNAWVFLLLYIVPELCILYRSCRQECPLQGNACPVTAHQHSFQVENQE
LSRAR

DSDGAEEDVALTSYGTPIQPQTVDPQTQECFIPQAKLSPQQDAGGV

Термин «**человеческое антитело**» относится к антителу, которое оптимизировано для обеспечения минимального иммунного ответа при введении человеческому индивиду. Вариабельные области человеческого антитела получены из последовательностей иммуноглобулинов человека. Если антитело человека содержит константную область или часть константной области, то константная область также получена из последовательностей иммуноглобулинов человека. Человеческое антитело содержит вариабельные области тяжелой и легкой цепи, которые «получены из» последовательностей человеческого происхождения, если вариабельные области антитела человека получены из системы, в которой используется человеческий иммуноглобулин зародышевого типа или перестроенные гены иммуноглобулина. Такими примерами систем являются библиотеки генов иммуноглобулинов человека, отображаемые на фаге, и трансгенных животных, отличных от человека, таких как мыши или крысы, несущие локусы человеческих иммуноглобулинов. «Человеческое антитело», как правило, содержит аминокислотные отличия по сравнению с иммуноглобулинами, экспрессируемыми у людей, из-за различий между системами, используемыми для получения антител человека и локусов иммуноглобулинов человека, внедрения соматических мутаций или намеренного введения замен в каркасные участки или в CDR, либо и в то, и в другое. Как правило, «человеческое антитело» по аминокислотной последовательности по меньшей мере на около 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентично

аминокислотной последовательности, кодируемой генами иммуноглобулина человеческой зародышевой линии или перестроенными генами иммуноглобулина. В некоторых случаях «человеческое антитело» может содержать консенсусные каркасные последовательности, полученные в результате анализов каркасных последовательностей человека, например как описано в Knappik et al., (2000) J Mol Biol 296:57-86, или синтетическую HCDR3, включенную в библиотеки генов иммуноглобулинов человека, отображаемых на фаге, например как описано в публикации Shi et al., (2010) J Mol Biol 397:385-96 и международной патентной публикации № WO2009/085462. Антитела, в которых по меньшей мере один CDR получен из биологического вида, отличного от человека, не подходят под определение антитела человека.

Термин **«гуманизированное антитело»** относится к антителу, в котором по меньшей мере один CDR получен из биологического вида, отличного от человека, а по меньшей мере один каркас получен из последовательностей человеческого иммуноглобулина. Гуманизированное антитело может включать в себя замены в каркасных областях, в результате чего каркасы могут не являться точной копией экспрессированного человеческого иммуноглобулина или человеческих генных последовательностей зародышевой линии.

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

Термин **«моноклональное антитело»** относится к антителу, полученному из по существу гомогенной популяции молекул антител, т. е. индивидуальных антител, составляющих популяцию, идентичных за исключением возможных хорошо известных изменений, таких как удаление С-концевого лизина из тяжелой цепи антитела или посттрансляционные модификации, такие как изомеризация или деамидирование аминокислот, окисление метионина или аспарагина или деамидирование глутамина. Моноклональные антитела обычно связывают один антигенный эпитоп. Биспецифические моноклональные антитела связываются с двумя разными антигенными эпитопами. В пределах популяции антител моноклональные антитела могут иметь гетерогенное гликозилирование. Моноклональное антитело может быть моноспецифическим или мультиспецифическим, например биспецифическим, а также моновалентным, двухвалентным или мультивалентным.

Термин **«мутация»** относится к сконструированному изменению или изменению природного происхождения в полипептидной или полинуклеотидной последовательности

по сравнению с эталонной последовательностью. Изменение может представлять собой замену, вставку или делецию одной (одного) или более аминокислот или полинуклеотидов.

Термин **«несвязанная комбинация»** относится к отдельным фармацевтическим композициям перенаправляющего Т-клетки терапевтического средства и антитела к CD38, вводимым в виде отдельных элементов одновременно, параллельно или последовательно без конкретных ограничивающих временных рамок, причем такое введение обеспечивает эффективные концентрации двух соединений в теле субъекта.

Термин **«мультиспецифический»** относится к антителу, которое специфически связывает по меньшей мере два разных антигена или по меньшей мере два разных эпитопа в пределах одного антигена. Мультиспецифическое антитело может связываться, например, с двумя, тремя, четырьмя или пятью разными антигенами или разными эпитопами в пределах одного антигена.

Термин **«фармацевтическая композиция»** относится к композиции, которая содержит активный ингредиент и фармацевтически приемлемый носитель.

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

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

Термин **«PSMA»** относится к простатическому специфическому мембранному антигену человека, имеющему аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 99. Внеклеточный домен охватывает остатки 44-750 с SEQ ID NO: 99.

PSMA (SEQ ID NO: 99)

MWNLLHETDSAVATARRPRWLCAGALVLAGGGFLLGFLFGWFIKSSNEATNITP
KHNMKAFLDELKAENIKKFLYNFTQIPHLAGTEQNFQLAKQIQSQWKEFGLDSVELAHY
DVLLSYPNKTHPNYISIINEDGNEIFNTSLFEP PPPGYENVSDIVPPFSAFSPQGMPEGDLV
YVNYARTEDFFKLERDMKINCSGKIVARYGKVFGRGNKVKNAQLAGAKGVILYSDPAD
YFAPGVKSYPDGWNLPGGGVQRGNILNLNGAGDPLTPGYPAN EYAYRRGIAEAVGLPSI
PVHPIGYYYDAQKLEKMGGSAPPDSSWRGSLKVPYNVGPFTGNFSTQKV KMHISTN
EVTRIYNVIGTLRGAVEPDRYVILGGHRDSWVFGGIDPQSGAAVVHEIVRSFGTLKKEG

WRPRRTILFASWDAEEFGLLGSTEWAEENSRLQLQERGVAYINADSSIEGNYTLRVDCTPL
 MYSLVHNLTKEKSPDEGFEGKSLYESWTKKSPSEFSGMPRISKLGSGNDFEVFFQRLG
 IASGRARYTKNWETNKFSGYPLYHSVYETYELVEKFYDPMFKYHLTVAQVRGGMVFEL
 ANSIVLPFDCRDYAVVLRKYADKIYSISMKHPQEMKTYSVSFDLSFSAVKNFTEIASKFS
 ERLQDFDKSNPIVLRMMNDQLMFLERAFIDPLGLPDRPFYRHVIYAPSSHKNKYAGESFPG
 IYDALFDIESKVDPSKAWGEVVKRQIYVAAFTVQAAAETLSEVA

Термин **«рекомбинантный»** относится к ДНК, антителам и другим белкам, которые получены, экспрессированы, созданы или выделены рекомбинантными способами, в которых сегменты из разных источников соединены с получением рекомбинантной ДНК, антител или белков.

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

Термин **«rHuPh20»** относится к рекомбинантной человеческой гиалуронидазе, имеющей аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 105, которая представляет собой рекомбинантную гиалуронидазу (HYLENEX[®] рекомбинантный), описанную в международной патентной публикации № WO2004/078140.

rHuPH20 (SEQ ID NO: 105)

MGVLKFKHIFRSFVKSSGVSQIVFTFLIPCCCLTLNFRAPPVIPNVPFLWAWNAPS
 EFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRINATGGVTFIFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKIS
 LQDHLDKAKKDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIELVQQQ
 NVQLSLTEATEKAKQEFKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLWGYLFPDCYNHHYKKPG
 YNGSCFNVEIKRNDLWSLWNESTALYPSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIP
 DAKSPLPVFAYTRIVFTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWGTLSIMRSMKSCL
 LLDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQQVCIRKNWNSSDYHLNPDNFAIQLEK
 GGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFYCSYSTLSCKEKADVKTDAVDVCIADGVCIDAFLEK
 PPMETEEPQIFYNASPSTLSATMFIVSILFLIISVASL

Термин **«рефрактерный»** относится к раку, который не поддается хирургическому вмешательству и изначально невосприимчив к терапии.

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

Термин **«пациент»** включает в себя любого человека или не относящееся к человеку животное. Термин «не относящееся к человеку животное» включает в себя всех позвоночных, например млекопитающих и не млекопитающих, таких как приматы, овцы,

собаки, кошки, лошади, коровы, цыплята, амфибии, рептилии и т. д. Если не указано иное, термины «пациент» или «субъект» применяются взаимозаменяемо.

Термин **«перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство»** относится к молекуле, содержащей две или более связывающих областей, причем одна из связывающих областей специфически связывается с антигеном клеточной поверхности (таким как опухолеассоциированный антиген) на клетке-мишени или ткани, и причем вторая связывающая область молекулы специфически связывается с Т-клеточным антигеном (таким как CD3). Такая способность связываться с двумя или несколькими мишенями рекрутирует Т-клетки к клетке-мишени или ткани, что приводит к уничтожению клетки-мишени или ткани.

Термин **«TMEFF2»** относится к трансмембранному белку человека с EGF и двумя фоллистатин-подобными доменами 2, также называемыми томорегулином 2. Аминокислотная последовательность полноразмерного человеческого TMEFF2 приведена в **SEQ ID NO: 101**. Внеклеточный домен TMEFF2 охватывает остатки 40-374 последовательности с SEQ ID NO: 101

TMEFF2 (SEQ ID NO: 101)

MVLWESPRQCSSWTLCEGFCWLLLLPVMLLIVARPVKLAAFPTSLSDCQTPTGW
NCSGYDDRENDLFLCDTNTCKFDGECLRIGDTVTCVCQFKCNNDYVPVCGSNGESYQN
ECYLRQAACKQQSEILVVSEGSCATDAGSGSGDGVHEGSGGETSQKETSTCDICQFGAEC
DEDAEDVWCVCNIDCSQTNFNPLCASDGKSYDNACQIKEASCQKQEKIEVMSLGRCQD
NTTTTTSKSEDGHYARTDYAENANKLEESAREHHIPCPEHYNGFCMHGKCEHSINMQEPS
CRCDAGYTGQHCEKKDYSVLYVVPGPVRFQYVLIAAVIGTIQIAVICVVVLCITRKCPRS
NRIHRQKQNTGHHYSSDNTTRASTRLI

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

Термины **«лечить»** или «лечение» обозначают как терапевтическое лечение, так и профилактические или превентивные меры, причем целью является предотвращение или замедление (уменьшение) нежелательного физиологического изменения или расстройства. Преимущественные или желательные клинические результаты включают в себя ослабление симптомов, уменьшение степени заболевания, стабилизацию (т. е. отсутствие ухудшения) течения заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, облегчение или временное улучшение болезненного состояния и ремиссию (частичную или полную), как обнаруживаемые, так и не обнаруживаемые. Термин «лечение» может также означать продление времени жизни по сравнению с ожидаемым в

отсутствие лечения пациента. Требующие лечения пациенты включают тех, которые уже имеют состояние или расстройство, а также тех, которые имеют предрасположенность к развитию состояния или расстройства, или тех, у которых такое состояние или расстройство необходимо предотвратить.

Термин «**опухолевая клетка**» или «раковая клетка» относится к раковой, предраковой или трансформированной клетке, либо *in vivo*, *ex vivo*, либо в культуре тканей, которая имеет спонтанные или индуцированные фенотипические изменения. Эти изменения не обязательно затрагивают поступление нового генетического материала. Хотя трансформация может быть вызвана инфекцией трансформирующим вирусом и встраиванием новой геномной нуклеиновой кислоты, поглощением экзогенной нуклеиновой кислоты или она также может возникать спонтанно или после воздействия канцерогена, в результате чего происходит мутация эндогенного гена. Трансформация/рак проявляются в морфологических изменениях, иммортализации клеток, нарушении контроля роста, образовании очагов, пролиферации, злокачественности, модулировании уровней маркера, специфичных для опухоли, инвазивности, росте опухоли у приемлемых животных-хозяев, таких как бестимусные мыши и т. п., *in vitro*, *in vivo* и *ex vivo*.

Нумерация аминокислотных остатков в константной области антитела в тексте описания приведена в соответствии с каталогом ЕС, как описано в публикации Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991), если явно не указано иное. Нумерация константной цепи антитела приведена, например, на веб-сайте ImMunoGeneTics, на веб-ресурсах IMGT на диаграммах IMGT Scientific.

Замены в СНЗ-области указаны как модифицированное(-ые) положение(-ия) в первом домене СНЗ первой тяжелой цепи/модифицированное(-ые) положение(-я) во втором домене СНЗ второй тяжелой цепи. Например, F405L/K409R означает мутацию F405L в первой области СНЗ и мутацию K09R во второй области СНЗ. L351Y_F405A_Y407V/T394W относится к мутациям L351Y, F40FA и Y407V в первой области СНЗ и мутации T394W во второй области СНЗ. D399FHKRQ/K409AGRH относится к мутации, в которой D399 может быть заменен на F, H, K R или Q, а K409 может быть заменен на A, G, R или H.

В настоящем документе использованы общепринятые одно- и трехбуквенные коды обозначения аминокислот, как показано в **таблице 1**.

Таблица 1.

Аминокислота	Трехбуквенный код	Однобуквенный код
Аланин	Ala	A
Аргинин	Arg	R
Аспарагин	Asn	N
Аспартат	Asp	D
Цистеин	Cys	C

Глутамат	Gln	E
Глутамин	Glu	Q
Глицин	Gly	G
Гистидин	His	H
Изолейцин	Ile	I
Лейцин	Leu	L
Лизин	Lys	K
Метионин	Met	M
Фенилаланин	Phe	Ж
Пролин	Pro	P
Серин	Ser	S
Треонин	Thr	T
Триптофан	Trp	W
Тирозин	Tyr	Д
Валин	Val	V

Комбинации антител к CD38 и перенаправляющих Т-клетки терапевтических средств и их применение

Изобретение основано, по меньшей мере частично, на открытии того, что терапевтические агенты JNJ-957 или антитело GPRC5DxCD3 и антитело к CD38 DARZALEX[®] (даратумумаб), каждый из которых опосредует уничтожение клеток множественной миеломы при зацеплении мишени на одной и той же клетке, не проявляют антагонизма друг к другу с точки зрения конкуренции за связывание или механизм действия на клетки ММ или противоположно направленную понижающую регуляцию мишеней и, следовательно, подходит для использования в качестве комбинированной терапии. Изобретение также основано, по меньшей мере частично, на открытии того, что предшествующее лечение препаратом DARZALEX[®] (даратумумабом) увеличивало опосредованное JNJ-957 уничтожение клеток множественной миеломы от получавших интенсивное лечение субъектов с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой. Изобретение также основано, по меньшей мере частично, на открытии того, что DARZALEX[®] (даратумумаб) увеличивает уничтожение опухолевых клеток, отличных от клеток множественной миеломы, посредством перенаправляющих Т-клетки терапевтических средств, нацеленных на опухолевые клетки немножественной миеломы. Таким образом, комбинация антител к CD38 с перенаправляющими Т-клетки терапевтическими средствами и/или предварительным лечением субъектов антителами к CD38 перед введением перенаправляющих Т-клетки терапевтических средств может повысить противоопухолевую эффективность монотерапии. Также учитывая, что раковые заболевания, как правило, являются гетерогенными заболеваниями, участки раковой опухоли могут в порядке исключения иметь достаточную экспрессию одной мишени по

сравнению с другой, где комбинированная терапия будет способствовать более глубокому устранению заболевания.

CD38 представляет собой многофункциональный белок, функцией которого является опосредованная рецепторами адгезия и сигнализация, а также опосредование мобилизации кальция за счет своей эктоферментативной активности, катализ образования циклической АДФ-рибозы (цАДФР) и АДФР. CD38 опосредует секрецию цитокинов, а также активацию и пролиферацию лимфоцитов (Funaro et al., J Immunol 145:2390-6, 1990; Terhorst et al., Cell 771-80, 1981; Guse et al., Nature 398:70-3, 1999). Благодаря своей НАД-гликогидролазной активности CD38 также регулирует уровни внеклеточного НАД⁺, который задействован в модуляции компартмента регуляторных Т-клеток (Adriouch et al., Microbes infect 14:1284-92, 2012; Chiarugi et al., Nature Reviews 12:741-52, 2012). Помимо сигнализации посредством Ca²⁺ сигнализация CD38 происходит посредством перекрестного обмена с комплексами антиген-рецептор на Т- и В-клетках или рецепторными комплексами других типов, например молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС), с участием CD38 в нескольких клеточных ответах, а также при переключении и секреции IgG1. В настоящем документе указано, что антитело к CD38 DARZALEX[®] (даратумумаб) усиливает противоопухолевый эффект перенаправляющих Т-клетки терапевтических средств. Без привязки к какой-либо конкретной теории можно предположить, что DARZALEX[®] (даратумумаб) посредством своей иммуномодулирующей активности у человеческих индивидов (*т. е.* снижения числа иммунных супрессивных Treg, MCK и Breg, увеличения числа Т-клеток CD8⁺ и соотношения CD8⁺ к Treg, стимуляции формирования центральных клеток памяти CD8⁺ и повышения клональности Т-клеток) может приводить к усилению иммунных ответов даже у субъектов и, следовательно, может способствовать зацеплению Т-клеток перенаправляющими Т-клетки терапевтическими средствами.

В описании предложен способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела к CD38 и перенаправляющего Т-клетки терапевтического средства для лечения рака.

В описании также предложен способ уничтожения опухолевой клетки у субъекта, включающий введение субъекту антитела к CD38 и перенаправляющего Т-клетки терапевтического средства, которое связывается с антигеном на опухолевой клетке на отрезок времени, достаточный для уничтожения опухолевой клетки.

В описании также предложен способ повышения эффективности перенаправляющего Т-клетки терапевтического средства у субъекта, имеющего рак, включающий введение субъекту антитела к CD38.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят перед введением перенаправляющего Т-клетки терапевтического средства.

Введение перенаправляющего Т-клетки терапевтического средства можно выполнять через одни сутки, двое суток, трое суток, четверо суток, пять суток, шесть суток, одну неделю, две недели, три недели, один месяц, пять недель, шесть недель, семь

недель, два месяца, три месяца, четыре месяца, пять месяцев, шесть месяцев или более перед введением антитела к CD38.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство связывается с антигеном на опухолевой клетке.

В некоторых вариантах осуществления антиген на опухолевой клетке представляет собой BCMA, GPRC5D, CD33, CD123, CD19, PSMA, TMEFF2, CD20, CD10, CD21, CD22, CD25, CD30, CD34, CD37, CD44v6, CD45, CD52, CD133, ROR1, B7-H6, B7-H3, HM1.24, SLAMF7, Fms-подобную тирозинкиназу 3 (FLT-3, CD135), хондроитинсульфат протеогликан 4 (CSPG4, ассоциированный с меланомой хондроитинсульфат-протеогликан), рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), Her2, Her3, IGFR, IL3R, активирующий фибробласты белок (FAP), CDCP1, Derlin1, тенасцин, frizzled 1-10, VEGFR2 (KDR/FLK1), VEGFR3 (FLT4, CD309), PDGFR-альфа (CD140a), PDGFR-бета (CD140b), эндоглин, CLEC14, Tem1-8 или Tie2. Дополнительные примеры антигенов на опухолевой клетке включают A33, CAMPATH-1 (CDw52), карбоэмбриональный антиген (CEA), карбоангидразу IX (MN/CA IX), de2-7, EGFRvIII, EpCAM, Ep-CAM, фолат-связывающий белок, G250, c-Kit (CD117), CSF1R (CD115), HLA-DR, IGFR, рецептор IL-2, IL3R, MCSP (ассоциированный с меланомой хондроитинсульфат-протеогликан клеточной поверхности), Muc-1, антиген стволовых клеток предстательной железы (PSCA), простатспецифический антиген (ПСА), hK2, TAG-72 или неоантиген клеток опухоли.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство связывает BCMA, GPRC5D, CD33, CD123, CD19, PSMA, TMEFF2, CD20, CD22, CD25, CD52, ROR1, HM1.24, CD38 или SLAMF7.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство связывает CD3-эпсилон (CD3ε).

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство связывает CD3.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство связывает CD8, KI2L4, NKG2E, NKG2D, NKG2F, BTNL3, CD186, BTNL8, PD-1, CD195 или NKG2C. Эти антигены более специфичны к Т-клеткам CD8⁺ по сравнению с CD3 (см., например, международную патентную публикацию № WO2018/187215).

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство содержит CD3-связывающий домен, содержащий

определяющую комплементарность область тяжелой цепи 1 (HCDR1) с SEQ ID NO: 33, HCDR2 с SEQ ID NO: 34, HCDR3 с SEQ ID NO: 35, определяющую комплементарность область легкой цепи 1 (LCDR1) с SEQ ID NO: 36, LCDR2 с SEQ ID NO: 37 и LCDR3 с SEQ ID NO: 38;

вариабельную область тяжелой цепи (VH) с SEQ ID NO: 39 и вариабельную область легкой цепи (VL) с SEQ ID NO: 40;

HCDR1 с SEQ ID NO: 74, HCDR2 с SEQ ID NO: 75, HCDR3 с SEQ ID NO: 76,

LCDR1 с SEQ ID NO: 77, LCDR2 с SEQ ID NO: 78 и LCDR3 с SEQ ID NO: 79;

VH с SEQ ID NO: 80 и VL с SEQ ID NO: 81;

HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 CD3-связывающего домена с SEQ ID NO: 53; или

VH и VL CD3-связывающего домена с SEQ ID NO: 53.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство связывает BCMA.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство содержит

BCMA-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 23, HCDR2 с SEQ ID NO: 24, HCDR3 с SEQ ID NO: 25, LCDR1 с SEQ ID NO: 26, LCDR2 с SEQ ID NO: 27 и LCDR3 с SEQ ID NO: 28, и CD3-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 33, HCDR2 с SEQ ID NO: 34, HCDR3 с SEQ ID NO: 35, LCDR1 с SEQ ID NO: 36, LCDR2 с SEQ ID NO: 37 и LCDR3 с SEQ ID NO: 38; и/или

BCMA-связывающий домен, содержащий VH с SEQ ID NO: 29 и VL SEQ ID NO: 30, и CD3-связывающий домен, содержащий VH с SEQ ID NO: 39 и VL с SEQ ID NO: 40.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает BCMA, содержит первую тяжелую цепь (HC1) с SEQ ID NO: 31, первую легкую цепь (LC1) с SEQ ID NO: 32, вторую тяжелую цепь (HC2) с SEQ ID NO: 41 и вторую легкую цепь (LC2) с SEQ ID NO: 42.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает BCMA, содержит противораковый препарат ACTR производства компании Seattle Genetics, препараты AFM-26, ALLO-715, аллогенный препарат для CAR-T-клеточной терапии против BCMA производства компании CRISPR Therapeutics, препарат для CAR-T-клеточной терапии против BCMA производства компании Sorrento Therapeutics, препарат для CAR-T-клеточной терапии против CD19/BCMA производства компании Hrain Biotechnology, препарат для CAR-T-клеточной терапии против BCMA производства компании Chineo Med (Пекин), препарат для TAC-T-клеточной терапии против BCMA производства компании Trivmura Immunologics, препарат для CAR-T-клеточной терапии против BCMA производства компании Shanghai Unicar-Therapy Biomed, антитело к BCMA/CD3 производства компании Regeneron, препараты для CAR-NK-клеточной терапии производства компании NantKwest, препараты CC-93629, CMD-505, CTX-4419, CYAD-211, HDP-101, HPN-217, P-BCMA-ALLO1, TNB-383B, bb-2121, AUTO-2, препарат для терапии с использованием химерного антигенного рецептора против BCMA производства компании Pregene, CAR-T-клетки против BCMA производства компании Shanghai Bioray Laboratory, CAR-T-клетки против BCMA производства компании CARsgen Therapeutics, препарат для CAR-T/TCR-T-клеточной иммунотерапии производства компании Shenzhen BinDeBio, препараты ET-140, P-BCMA-101, REGN-5458, AMG-701, препарат для CAR-T-клеточной терапии против BCMA производства компании Cellular Biomedicine Group, препараты bb-21217, BI-

836909, CC-93269, Descartes-08, IM-21, JNJ-64007957, MEDI-2228 или PF-06863135.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство содержит любой из BCMA-связывающих доменов, описанных в международной патентной публикации № WO2017/031104.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство связывается с GPRC5D.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство содержит

GPRC5D-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 43, HCDR2 с SEQ ID NO: 44, HCDR3 с SEQ ID NO: 45, LCDR1 с SEQ ID NO: 46, LCDR2 с SEQ ID NO: 47 и LCDR3 с SEQ ID NO: 48, и CD3-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 33, HCDR2 с SEQ ID NO: 34, HCDR3 с SEQ ID NO: 35, LCDR1 с SEQ ID NO: 36, LCDR2 с SEQ ID NO: 37 и LCDR3 с SEQ ID NO: 38; и/или

GPRC5D-связывающий домен, содержащий VH с SEQ ID NO: 49 и VL с SEQ ID NO: 50, и CD3-связывающий домен, содержащий VH с SEQ ID NO: 39 и VL с SEQ ID NO: 40.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, содержит HC1 с SEQ ID NO: 51, LC1 с SEQ ID NO: 52, HC2 с SEQ ID NO: 41, и LC2 с SEQ ID NO: 42.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство содержит антитела к GPRC5D производства компании Eureka Therapeutics.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство содержит любой из GPRC5D-связывающих доменов, описанных в международной патентной публикации № WO2018/0037651.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство связывается с CD33.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство содержит CD33-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 84, HCDR2 с SEQ ID NO: 85, HCDR3 с SEQ ID NO: 86, LCDR1 с SEQ ID NO: 87, LCDR2 с SEQ ID NO: 88 и LCDR3 с SEQ ID NO: 89, и CD3-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 74, HCDR2 с SEQ ID NO: 75, HCDR3 с SEQ ID NO: 76, LCDR1 с SEQ ID NO: 77, LCDR2 с SEQ ID NO: 78 и LCDR3 с SEQ ID NO: 79; и/или

CD33-связывающий домен, содержащий VH с SEQ ID NO: 90 и VL с SEQ ID NO: 91, и CD3-связывающий домен, содержащий VH с SEQ ID NO: 80 и VL с SEQ ID NO: 81.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает CD33, содержит HC1 с SEQ ID NO: 92, LC1 с SEQ ID NO: 93, HC2 с SEQ ID NO: 82 и LC2 с SEQ ID NO: 83.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает CD33, содержит препарат для CAR-T/TCR-

Т-клеточной иммунотерапии производства компании Shenzhen BinDeBio, препараты AMG-330, AMV-564, JNJ-67571244, ICG-144, AMG-673, препарат INXN 3004 для CAR-T-терапии против CD33 и производства компании Ziopharm, препараты huCD33-BsAb, VOR-33, HMBD-004A, GEM-333, TGB-3550 или CD33.taNK.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство связывает CD123.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство содержит

CD123-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 94, HCDR2 с SEQ ID NO: 95, HCDR3 с SEQ ID NO: 96, LCDR1 с SEQ ID NO: 9, LCDR2 с SEQ ID NO: 10, и LCDR3 с SEQ ID NO: 59, и CD3-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 33, HCDR2 с SEQ ID NO: 34, HCDR3 с SEQ ID NO: 35, LCDR1 с SEQ ID NO: 36, LCDR2 с SEQ ID NO: 37 и LCDR3 с SEQ ID NO: 38; и/или

CD123-связывающий домен, содержащий VH с SEQ ID NO: 100 и VL с SEQ ID NO: 61, и CD3-связывающий домен, содержащий VH с SEQ ID NO: 39 и VL с SEQ ID NO: 40.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает CD123, содержит HC1 с SEQ ID NO: 102, LC1 с SEQ ID NO: 63, HC2 с SEQ ID NO: 41 и LC2 с SEQ ID NO: 42.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает CD123, содержит препарат для лечения острой миелоидной лейкемии производства компании TheraVectys, APVO-437, препарат против CD123 для CAR-T-клеточной терапии производства компании Nanjing Legend Biotech, APVO-436, препарат против CD123 для CAR-T-клеточной терапии производства компании Hebei Senlang Biotechnology, флотетузимаб, IM-23, JNJ-63709178, MB-102 производства компании Mustang Bio, UCART-123, XmAb-14045 или биспецифический Т-клеточный активатор CD3-CD123 производства компании Sanofi.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство содержит любой из CD123-связывающих доменов, описанных в международной патентной публикации № WO2016/036937.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство связывает CD19.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство содержит

CD19-связывающий домен, содержащий HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 CD19-связывающего домена с SEQ ID NO: 53, и CD3-связывающий домен, содержащий HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 CD3-связывающего домена с SEQ ID NO 53; и/или

аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 53.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает CD19, содержит препараты аксикабтаген

силотейсел, блинатумомаб, тисагенлеклейсел-Т, AMG-562, AUTO-1 CAR-T CD19 производства компании Cellular Biomedicine Group, препарат для Т-клеточной терапии против CD19 с использованием химерного антигенного рецептора производства компании Ziopharm, препарат для CAR-T-клеточной терапии против CD19 производства компании Ioceltech Therapeutics, препарат для CAR-T-клеточной терапии против CD19 производства компании Marino Biotechnology, препарат для CAR-T-клеточной терапии против CD19 производства компании Guangdong Zhaotai In Vivo, усиленный препарат CD19/4-1BBL для CAR-T-клеточной терапии производства компании Juno Therapeutics, препараты CSG-CD19, DI-B4, ET-190, GC-007 F, GC-022, препарат для CAR-T-клеточной терапии против человеческого CD19 производства компании HRAIN Biotechnology, гуманизированный контрольный CAR к CD19 (3-го поколения), производства компании Kite Pharma, CAR-T-клетки ICAR-19 производства компании Immune Cell Therapy, CAR-T-клетки ICTCAR-003, iPD1 CD19 eCAR производства компании Marino Biotechnology, препараты JWCAR029, PTG-01, PZ01, Senl_1904 A, Senl_1904 B, UCART-19, UWC-19, AUTOTO-3, BinD-19, препарат для CAR-T-клеточной терапии производства Shanghai Unicar-Therapy Biomed, препарат для CAR-T/TCR-T-клеточной иммунотерапии производства компании Shenzhen BinDeBio, препарат для CAR-T-клеточной терапии против CD19 производства компании Miltenyi Biotec, CAR-T-клетки против CD19 производства компании Shanghai Unicar-Therapy Biomed, препарат для CAR-T-клеточной терапии против CD19 производства компании Takara Bio, препарат для CAR-T-клеточной терапии против CD19 производства компании Shanghai Bioray Laboratory, модифицированные с использованием химерного антигенного рецептора Т-клетки против CD19 производства компании Sinobioway, препарат для CAR-T-клеточной терапии против CD19/CD20 производства компании Shanghai Longyao Biotechnology, препараты CIK-CAR.CD19, ICTCAR-011, IM-19, JCAR-014, лонкастуксимаб теизин, MB-CART2019.1, OXS-1550, PBCAR-0191, PCAR-019, PCAR-119, Senl-001, TI-1007, XmAb-5871, инебилизумаб, лизокабтаген маралейсел, XmAb-5574, CAR-T-клетки 3-го поколения против CD19+mbIL15 производства компании Eden BioCell, препарате A-329, ALLO-501, биспецифические аутогенные перенаправляемые CAR Т-клетки против CD19 и CD20 производства компании Beijing Doing Biomedical Co, препарат для CAR-NK-клеточной терапии против CD19 производства компании Allife Medical Science, препарат для CAR-T-клеточной терапии против CD19/BCMA производства компании Hrain Biotechnology, ATA-2431, ATA-3219, AVA-008, препарат для CAR-T-клеточной терапии против CD19 производства компании Celularity, препарат для Т-клеточной терапии 3-го поколения против CD19 с использованием химерного антигенного рецептора производства компании Ziopharm, препарат dBITE против CD19 производства компании Inovio, препарат для TCR-T-клеточной терапии производства компании Bellicum, CD19-ATAC производства компании Willex, препарат для CAR-T-клеточной терапии против CD19/20 производства компании Chineo Med (Пекин), препарат двойного нацеливания на CD19/CD22 производства компании Eureka Therapeutics, препараты для Т-клеточной терапии с использованием

химерного антигенного рецептора (CAR-T) производства компании Helix BioPharma, препараты CMD-502, CTX-110, CYAD-04, CYAD-221, ET-019002, FT-596, FT-819, препарат для гамма-дельта-CAR-T-клеточной терапии производства компании TC Biopharm, препараты ICTCAR-014, iDD-002, KITE-037, NI-2201, RB-1916, Senl_002, TAC01-CD19, TC-110, TC-310, TCB-003 или TI-7007.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство связывает PSMA.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство содержит

PSMA-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 54, HCDR2 с SEQ ID NO: 55, HCDR3 с SEQ ID NO: 56, LCDR1 с SEQ ID NO: 9, LCDR2 с SEQ ID NO: 10 и LCDR3 с SEQ ID NO: 59, и CD3-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 33, HCDR2 с SEQ ID NO: 34, HCDR3 с SEQ ID NO: 35, LCDR1 с SEQ ID NO: 36, LCDR2 с SEQ ID NO: 37 и LCDR3 с SEQ ID NO: 38; и/или

PSMA-связывающий домен, содержащий VH с SEQ ID NO: 60 и VL с SEQ ID NO: 61, и CD3-связывающий домен, содержащий VH с SEQ ID NO: 39 и VL с SEQ ID NO: 40.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает PSMA, содержит HC1 с SEQ ID NO: 62, LC1 с SEQ ID NO: 63, HC2 с SEQ ID NO: 41 и LC2 с SEQ ID NO: 42.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство связывает TMEFF2.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство содержит

TMEFF2-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 64, HCDR2 с SEQ ID NO: 65, HCDR3 с SEQ ID NO: 66, LCDR1 с SEQ ID NO: 67, LCDR2 с SEQ ID NO: 68 и LCDR3 с SEQ ID NO: 69, и CD3-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 74, HCDR2 с SEQ ID NO: 75, HCDR3 с SEQ ID NO: 76, LCDR1 с SEQ ID NO: 77, LCDR2 с SEQ ID NO: 78 и LCDR3 с SEQ ID NO: 79; и/или

TMEFF2-связывающий домен, содержащий VH с SEQ ID NO: 70 и VL с SEQ ID NO: 71, и CD3-связывающий домен, содержащий VH с SEQ ID NO: 80 и VL с SEQ ID NO: 81.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает TMEFF2, содержит HC1 с SEQ ID NO: 72, LC1 с SEQ ID NO: 73, HC2 с SEQ ID NO: 82 и LC2 с SEQ ID NO: 83.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство связывает CD20.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство связывается с CD22.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство связывается с CD25.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство связывается с CD52.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство связывается с ROR1.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство связывается с HM1.24.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство связывается с SLAMF7.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство представляет собой мультиспецифическое антитело, химерный антигенный рецептор (CAR) или Т-клетку, содержащую CAR.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство представляет собой CAR.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство представляет собой Т-клетку, экспрессирующую CAR.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство представляет собой мультиспецифическое антитело.

В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело имеет изотип IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело представляет собой изотип IgG1.

В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело представляет собой изотип IgG2.

В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело представляет собой изотип IgG3.

В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело представляет собой изотип IgG4.

Мультиспецифическое антитело может относиться к любому аллотипу. Ожидается, что аллотип не влияет на свойства мультиспецифических антител, такие как связывание или опосредованные Fc эффекторные функции. Иммуногенность терапевтических антител связана с повышенным риском реакций на инфузию и сниженной длительностью терапевтического ответа (Baert et al., (2003) N Engl J Med 348:602-08). Степень, с которой терапевтические антитела индуцируют иммунный ответ в организме-хозяине, отчасти может определяться аллотипом антитела (Stickler et al., (2011) Genes and Immunity 12:213-21). Аллотип антитела связан с вариациями аминокислотной последовательности в конкретных положениях в последовательностях константных областей антитела. В **таблице 2** показаны выбранные аллотипы IgG1, IgG2 и IgG4.

Таблица 2.

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

В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело содержит одну или более замен в Fc-области, которые уменьшают связывание мультиспецифического антитела с Fcγ-рецептором (FcγR). Замены, которые уменьшают связывание мультиспецифического антитела с FcγR, снижают эффекторные функции Fc, такие как ADCC, ADCP и/или CDC мультиспецифического антитела. Специальные замены можно выполнять при сравнении с IgG1 дикого типа с SEQ ID NO: 103 или IgG4 дикого типа с SEQ ID NO: 104.

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

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

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

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

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

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

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

В некоторых вариантах осуществления одна или более замен в Fc-области

представляют собой V234A/G237A в IgG2.

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

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

В некоторых вариантах осуществления одна или более замен в Fc-области представляют собой S267E/L328F в IgG1. В некоторых вариантах осуществления одна или более замен в Fc-области представляют собой L234F/L235E/D265A в IgG1.

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

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

В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело дополнительно содержит замену S228P.

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

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

В некоторых вариантах осуществления одна или более асимметричных замен представляют собой F450L/K409R.

В некоторых вариантах осуществления одна или более асимметричных замен представляют собой замены дикого типа/F409L_R409K.

В некоторых вариантах осуществления одна или более асимметричных замен представляют собой T366Y/F405A.

В некоторых вариантах осуществления одна или более асимметричных замен представляют собой T366W/F405W.

В некоторых вариантах осуществления одна или более асимметричных замен представляют собой F405W/Y407A.

В некоторых вариантах осуществления одна или более асимметричных замен представляют собой T394W/Y407T.

В некоторых вариантах осуществления одна или более асимметричных замен

представляют собой T394S/Y407A.

В некоторых вариантах осуществления одна или более асимметричных замен представляют собой T366W/T394S.

В некоторых вариантах осуществления одна или более асимметричных замен представляют собой F405W/T394S.

В некоторых вариантах осуществления одна или более асимметричных замен представляют собой T366W/T366S_L368A_Y407V.

В некоторых вариантах осуществления одна или более асимметричных замен представляют собой L351Y_F405A_Y407V/T394W.

В некоторых вариантах осуществления одна или более асимметричных замен представляют собой T366I_K392M_T394W/F405A_Y407V.

В некоторых вариантах осуществления одна или более асимметричных замен представляют собой T366L_K392M_T394W/F405A_Y407V.

В некоторых вариантах осуществления одна или более асимметричных замен представляют собой L351Y_Y407A/T366A_K409F.

В некоторых вариантах осуществления одна или более асимметричных замен представляют собой L351Y_Y407A/T366V_K409F.

В некоторых вариантах осуществления одна или более асимметричных замен представляют собой Y407A/T366A_K409F.

В некоторых вариантах осуществления одна или более асимметричных замен представляют собой T350V_L351Y_F405A_Y407V/T350V_T366L_K392L_T394W.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль или солидную опухоль.

В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой множественную миелому, вялотекущую множественную миелому, моноклональную гаммапатию неясного генеза (МГНГ), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), лимфому Беркитта (ЛБ), фолликулярную лимфому (ФЛ), мантийноклеточную лимфому (МКЛ), макроглобулинемию Вальденстрема, плазмочитарный лейкоз, амилоидоз легкой цепи (АЛЦ), В-клеточный лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), миелодиспластический синдром (МДС), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), злокачественную В-клеточную опухоль, хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), лейкоз ворсистых клеток (ЛВК), бластную плазмочитоидную дендритноклеточную опухоль, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, В-клеточную лимфому маргинальной зоны (ЛМЗ), лимфому лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT), анапластическую крупноклеточную лимфому (АККЛ), лейкоз или лимфому.

В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой множественную миелому.

В некоторых вариантах осуществления множественная миелома представляет

собой впервые выявленную множественную миелому.

В некоторых вариантах осуществления множественная миелома представляет собой рецидивирующую или рефрактерную множественную миелому.

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

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

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

Цитогенетические аномалии можно обнаружить, например, с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). При хромосомных транслокациях онкоген перемещается в область IgH на хромосоме 14q32, что приводит к дисрегуляции этих генов. Аномалия $t(4;14)(P16;Q32)$ включает транслокацию рецептора фактора роста фибробластов 3 (FGFR3) и белка, содержащего домен множественной миеломы SET (MMSET) (также называемого WHSC1/NSD2), а $t(14;16)(q32;q23)$ включает в себя транслокацию фактора транскрипции MAF C-MAF. Делеция 17p ($del17p$) включает в себя потерю локуса гена p53.

В некоторых вариантах осуществления множественная миелома рецидивирует или рефрактерна к лечению антителом к CD38, леналиномидом, бортезомибом, помалидомидом, карфилзомибом, элтозумабом, иксазомибом, мелфаланом или талидомидом или любой их комбинацией.

В некоторых вариантах осуществления множественная миелома рецидивирует или рефрактерна к лечению антителом к CD38. В некоторых вариантах осуществления множественная миелома рецидивирует или рефрактерна к лечению леналиномидом. В некоторых вариантах осуществления множественная миелома рецидивирует или рефрактерна к лечению бортезомибом. В некоторых вариантах осуществления множественная миелома рецидивирует или рефрактерна к лечению помалидомидом. В

некоторых вариантах осуществления множественная миелома рецидивирует или рефрактерна к лечению карфилзомибом. В некоторых вариантах осуществления множественная миелома рецидивирует или рефрактерна к лечению элтозумабом. В некоторых вариантах осуществления множественная миелома рецидивирует или рефрактерна к лечению иксазомибом. В некоторых вариантах осуществления множественная миелома рецидивирует или рефрактерна к лечению мелфаланом. В некоторых вариантах осуществления множественная миелома рецидивирует или рефрактерна к лечению талидомидом.

В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой ОМЛ.

В некоторых вариантах осуществления ОМЛ представляет собой ОМЛ с, по меньшей мере, одной генетической аномалией, ОМЛ с мультилинейной дисплазией, связанный с лечением ОМЛ, недифференцированный ОМЛ, ОМЛ с минимальным созреванием, ОМЛ с созреванием, острый миеломоноцитарный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, острый эритроидный лейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, острый базофильный лейкоз, острый панмиелоз с фиброзом или миелоидная саркома.

В некоторых вариантах осуществления ОМЛ представляет собой ОМЛ с, по меньшей мере, одной генетической аномалией. В некоторых вариантах осуществления ОМЛ представляет собой ОМЛ с мультилинейной дисплазией. В некоторых вариантах осуществления ОМЛ представляет собой связанный с лечением ОМЛ. В некоторых вариантах осуществления ОМЛ представляет собой недифференцированный ОМЛ. В некоторых вариантах осуществления ОМЛ представляет собой ОМЛ с минимальным созреванием. В некоторых вариантах осуществления ОМЛ представляет собой ОМЛ с созреванием. В некоторых вариантах осуществления ОМЛ представляет собой острый миеломоноцитарный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления ОМЛ представляет собой острый моноцитарный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления ОМЛ представляет собой острый эритроидный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления ОМЛ представляет собой острый мегакариобластный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления ОМЛ представляет собой острый базофильный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления ОМЛ представляет собой острый панмиелоз с фиброзом. В некоторых вариантах осуществления ОМЛ представляет собой миелоидную саркому.

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

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

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна генетическая аномалия представляет собой транслокацию t(8; 21)(q22; q22), инверсию inv(16)(p13; q22), транслокацию t(16; 16)(p13; q22), транслокацию t(15; 17)(q22; q12), мутацию FLT3-ITD, мутации R132H или R100Q/R104V/F108L/R119Q/I130V в IDH1 или мутации R140Q или R172 в IDH2.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна генетическая аномалия представляет собой транслокацию t(8; 21)(q22; q22). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна генетическая аномалия представляет собой инверсию inv(16)(p13; q22). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна генетическая аномалия представляет собой транслокацию t(16; 16)(p13; q22). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна генетическая аномалия представляет собой транслокацию t(15; 17)(q22; q12). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна генетическая аномалия представляет собой мутацию FLT3-ITD. В

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

В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой ОЛЛ.

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

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

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

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

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

К другим хромосомным перестройкам, идентифицированным у пациентов с ОЛЛ В-клеточной линии, относятся t(v;11q23) (перестройка MLL), t(1;19)(q23;p13.3); TCF3-PBX1 (E2A-PBX1), t(12;21)(p13;q22); ETV6-RUNX1 (TEL-AML1) и t(5;14)(q31;q32); IL3-IGH.

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

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

В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой вялотекущую множественную миелому.

В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой МГНГ.

В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой ОЛЛ.

В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой DLBCL.

В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой BL.

В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой ФЛ.

В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой MCL.

В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема.

В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой плазмочитарный лейкоз.

В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой АЛЦ.

В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой В-клеточный лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников.

В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой В-клеточный лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников.

В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой миелодиспластический синдром (МДС).

В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой CLL.

В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой злокачественную В-клеточную опухоль.

В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой ХМЛ.

В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой ЛВК.

В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой бластную плазмочитоидную дендритноклеточную опухоль.

В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфому Ходжкина.

В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой неходжкинскую лимфому.

В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой ЛМЗ.

В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой MALT.

В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой плазмочитарный лейкоз.

В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой АККЛ.

В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лейкоз.

В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфому.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак предстательной железы, рак легкого, немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), рак печени, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак яичника, рак эндометрия, рак поджелудочной железы, меланому, рак пищевода, рак желудочно-кишечного тракта, рак желудка, почечная карцинома, рак мочевого пузыря, гепатоцеллюлярная карцинома, почечно-клеточная карцинома, уротелиальная карцинома, рак головы и шеи, глиома, глиобластома, колоректальный рак, рак щитовидной железы, эпителиальные раковые заболевания, аденокарциномы или солидные опухоли на поздней стадии.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак предстательной железы.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак легкого.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC).

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак печени.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак шейки матки.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак толстой кишки.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак молочной железы.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак яичника.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак эндометрия.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак поджелудочной железы.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой меланому.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак пищевода.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак желудочно-кишечного тракта.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак желудка.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой почечную карциному.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак мочевого пузыря.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой гепатоцеллюлярную карциному.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой почечно-клеточную карциному.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой уротелиальную карциному.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак головы и шеи.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой глиому.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой глиобластому.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой колоректальный рак.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак щитовидной железы.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой эпителиальные раковые заболевания.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой аденокарциномы.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой солидные опухоли на поздней стадии.

В некоторых вариантах осуществления рак предстательной железы представляет собой рецидивирующий, рефрактерный, злокачественный или кастрационно-резистентный рак предстательной железы или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления рак предстательной железы представляет собой рецидивирующий рак предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления рак предстательной железы представляет собой рефрактерный рак

предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления рак предстательной железы представляет собой злокачественный рак предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления рак предстательной железы представляет собой кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 содержит HCDR1 с SEQ ID NO: 6, HCDR2 с SEQ ID NO: 7, HCDR3 с SEQ ID NO: 8, LCDR1 с SEQ ID NO: 9, LCDR2 с SEQ ID NO: 10 и LCDR3 с SEQ ID NO: 11.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 содержит VH с SEQ ID NO: 4 и VL с SEQ ID NO: 5.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 представляет собой изотип IgG1.

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

Другие антитела к CD38, применяемые в способах изобретения, могут быть известными антителами, такими как mAb003, содержащее последовательности VH и VL с SEQ ID No: 14 и 15 соответственно и описанное в патенте США № 7,829,673; VH и VL mAb003 могут экспрессироваться в виде IgG1/κ; mAb024, содержащее последовательности VH и VL с SEQ ID NO: 16 и 17 соответственно, описанный в патенте США № 7,829,673. VH и VL mAb024 могут экспрессироваться в виде IgG1/κ; MOR-202 (MOR-03087), содержащее последовательности VH и VL с SEQ ID NO: 18 и 19 соответственно, описанное в патенте США № 8,088,896. VH и VL MOR-202 могут экспрессироваться в виде IgG1/κ; или изатуксимаб; содержащий последовательности VH и VL с SEQ ID NO: 20 и 21 соответственно, описанный в патенте США № 8,153,765. VH и VL изатуксимаба могут экспрессироваться в виде IgG1/κ.

SEQ ID NO: 4 (VH даратумумаба)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFNSFAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGS
GGGTYYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAKDKILWFGEPVFDYW
GQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 5 (VL даратумумаба)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYDASNRA
TGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 6 (HCDR1 даратумумаба)

SFAMS

SEQ ID NO: 7 (HCDR2 даратумумаба)

AISGSGGGTYYYADSVKG

SEQ ID NO: 8 (HCDR3 даратумумаба)

DKILWFGEPVFDY

SEQ ID NO: 9 (LCDR1 даратумумаба)

RASQSVSSYLA

SEQ ID NO: 10 (LCDR2 даратумумаба)

DASNRAT

SEQ ID NO: 11 (LCDR3 даратумумаба)

QQRSNWPPTF

SEQ ID NO: 12 (HC даратумумаба)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFNSFAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGS
GGGTYYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAKDKILWFGEPVFDYW
GQGTLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC
PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 13 (LC даратумумаба)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRA
TGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGGQTKVEIKRTVAAPSVF
IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL
SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 14

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSSYAFSWVRQAPGQGLEWMGRVIP
FLGIANSAQKFQGRVTITADKSTSTAYMDLSSLRSEDTAVYYCARDIAALGPFQDYWGQ
GTLTVTVSSAS

SEQ ID NO: 15

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYN SYPRTFGGQTKVEIK

SEQ ID NO: 16

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIYPH
DSDARYSPSFQGVTFSDAKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHVGWGSRYWYFDL
WGRGTLTVTVSS

SEQ ID NO: 17

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPGLLIYDASNRA
SGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGGGQTKVEIK

SEQ ID NO: 18

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMNWVRQAPGKGLEWVSGISG
DPSNTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLPLVYTGFAYWG
QGTLTVTVSS

SEQ ID NO: 19

DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNLRHYYVYWYQQKPGQAPVLVIYGDSKRPS
GIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQTYTGGASLVFGGGTKLTVLGQ

SEQ ID NO: 20

QVQLVQSGAEVAKPGTSVKLSCKASGYTFTDYWMQWVKQRPQGQGLEWIGTIYP

GDGDTGYAQKFQGKATLTADKSSKTVYMHLSLASEDSAVYYCARGDYYGSNSLDYW
GQGTSVTVSS

SEQ ID NO: 21

DIVMTQSHLSMSTSLGDPVSITCKASQDVSTVVAWYQQKPGQSPRRLIYSASYRY
IGVPDRFTGSGAGTDFTFTISSVQAEDLAVYYCQQHYSPPYTFGGGTKLEIK

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 содержит

VH с SEQ ID NO: 14 и VL с SEQ ID NO: 15;

VH с SEQ ID NO: 16 и VL с SEQ ID NO: 17;

VH с SEQ ID NO: 18 и VL с SEQ ID NO: 19; или

VH с SEQ ID NO: 20 и VL с SEQ ID NO: 21.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 представляет собой изотип IgG1.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство представляет собой биспецифическое антитело BCMAxCD3, биспецифическое антитело GPRC5DxCD3, биспецифическое антитело CD33xCD3, биспецифическое антитело CD19xCD3, биспецифическое антитело CD123xCD3, биспецифическое антитело PSMAxCD3 или биспецифическое антитело TMEFF2xCD3.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство представляет собой биспецифическое антитело BCMAxCD3.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство представляет собой биспецифическое антитело GPRC5DxCD3.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство представляет собой биспецифическое антитело CD33xCD3.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство представляет собой биспецифическое антитело CD19xCD3.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство представляет собой биспецифическое антитело CD123xCD3.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство представляет собой биспецифическое антитело PSMAxCD3.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство представляет собой биспецифическое антитело TMEFF2xCD3.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение субъекту одного или более противораковых препаратов.

В некоторых вариантах осуществления один или более методов лечения рака выбирают из группы, состоящей из трансплантации аутогенных стволовых клеток (ASCT), лучевой терапии, хирургического вмешательства, химиотерапевтического препарата, иммуномодулятора и средства для таргетной противораковой терапии.

В некоторых вариантах осуществления один или более методов лечения рака представляет собой трансплантацию аутогенных стволовых клеток (ASCT). В некоторых вариантах осуществления один или более методов лечения рака представляет собой

лучевую терапию. В некоторых вариантах осуществления один или более методов лечения рака представляет собой хирургическое вмешательство. В некоторых вариантах осуществления один или более методов лечения рака представляет собой химиотерапевтический препарат. В некоторых вариантах осуществления один или более методов лечения рака представляет собой иммуномодулятор. В некоторых вариантах осуществления один или более методов лечения рака представляет собой средство для таргетной противораковой терапии.

В некоторых вариантах осуществления один или более методов лечения рака выбирают из группы, состоящей из леналидомида, талидомида, помалидомида, бортезомиба, карфилзомиба, элтозумаба, иксазомиба, мелфалана, дексаметазона, винкристина, циклофосфида, гидроксидаунорубицина, преднизона, ритуксимаба, иматиниба, дазатиниба, нилотиниба, босутиниба, понатиниба, бафетиниба, саракатиниба, тозасертиба или данусертиба, цитарабина, даунорубицина, идарубицина, митоксантрона, гидроксимочевина, децитабина, кладрибина, флударабина, топотекана, этопозид-6-тиогуанина, кортикостероида, метотрексата, 6-меркаптопурина, азациитидина, триоксида мышьяка и полностью транс-ретиноевой кислоты или любых их комбинаций.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят в дозе от около 8 мг/кг до около 16 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят или предоставляют для введения в фармацевтической композиции, содержащей от около 20 мг/мл до около 120 мг/мл антитела к CD38 в около 25 mM уксусной кислоты, около 60 mM хлорида натрия, около 140 mM маннита и около 0,04% масс./об. полисорбата-20 (PS-20); при pH около 5,5.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят или предоставляют для введения в фармацевтической композиции, содержащей около 1800 мг антитела к CD38 и около 30 000 Ед гHuPH20.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят или предоставляют для введения в фармацевтической композиции, содержащей около 120 мг/мл антитела к CD38 и около 2000 Ед/мл гHuPH20.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят или предоставляют для введения в фармацевтической композиции, содержащей

- от около 5 mM до около 15 mM гистидина;
- от около 100 mM до около 300 mM сорбита;
- от около 0,01% масс./об. до около 0,04% масс./об. PS-20; и
- от около 1 мг/мл до около 2 мг/мл метионина, при pH около 5,5-5,6.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят или предоставляют для введения в фармацевтической композиции, содержащей

- около 1800 мг антитела к CD38;
- около 30 000 Ед гHuPH20;
- около 10 mM гистидина;

около 300 мМ сорбита;
около 0,04% (масс./об.) PS-20; и
около 1 мг/мл метионина, при pH около 5,6.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят или предоставляют для введения в фармацевтической композиции, содержащей

около 120 мг/мл антитела к CD38;
около 2000 Ед/мл гHuPH20;
около 10 мМ гистидина;
около 300 мМ сорбита;
около 0,04% (масс./об.) PS-20; и
около 1 мг/мл метионина, при pH около 5,6.

Комбинации антител к CD38 и биспецифических антител ВСМАхCD3

В описании также предложен способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества биспецифического антитела ВСМАхCD3 и антитела к CD38 для лечения рака.

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

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

Перенаправляющие Т-клетки терапевтические средства, такие как биспецифические антитела ВСМАхCD3, такие как JNJ-957, перенаправляют Т-клетки к ВСМА-положительным опухолевым клеткам, таким как клетки множественной миеломы, после чего следует высвобождение перфорина/гранзима или активация пути FASL/FAS и в конечном счете гибель ВСМА-положительных опухолевых клеток. Таким образом, на эффективность перенаправляющих Т-клетки терапевтических средств, таких как биспецифические антитела ВСМАхCD3, может влиять доступность и активность рекрутированных Т-клеток, а также, возможно, модулированная экспрессия опухолеассоциированного антигена, такого как ВСМА, на опухолевых клетках.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак с экспрессией ВСМА.

Антиген созревания В-клеток (ВСМА) представляет собой связанный с клеточной мембраной член семейства рецепторов фактора некроза опухоли, участвующий в дифференциации В-клеток в плазматические клетки. Экспрессия ВСМА ограничена В-клеточной линией дифференциации, в которой он преимущественно экспрессируется в межфолликулярной области зародышевых центров и на дифференцированных плазматических клетках и плазмобластах. ВСМА практически отсутствует на наивных В-

клетках и В-клетках памяти (Tai and Anderson, Immunotherapy 7: 1187-99, 2015).

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой множественную миелому, вялотекущую миелому, моноклональную гаммопатию неясного генеза (МГНГ), В-клеточный острый лимфобластный лейкоз, диффузную В-крупноклеточную лимфому, лимфому Беркитта, фолликулярную лимфому, мантийноклеточную лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема, плазмочитарный лейкоз, амилоидоз легких цепей или неходжкинскую лимфому. Опытный врач диагностирует рак.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению антителом к CD38 или леналиномидом, или их комбинацией.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению антителом к CD38. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению леналиномидом.

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

В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению препаратами THALOMID[®] (талидомид), REVLIMID[®] (леналидомид), POMALYST[®] (помалидомид), VELCADE[®] (бортезомиб), NINLARO (иксазомиб), KYPROLIS[®] (карфилзомиб), FARADYK[®] (панобиностат), AREDIA[®] (памидронат), ZOMETA[®] (золедроновая кислота), DARZALEX[®] (даратумумаб), элтозумаб или мелфалан.

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

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело BCMAxCD3 и антитело к CD38 представляют собой антигенсвязывающие фрагменты. Примерами антигенсвязывающих фрагментов являются фрагменты Fab, F(ab')₂, Fd и Fv.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело BCMAxCD3 является химерным, гуманизированным или человеческим.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело BCMAxCD3 представляет собой изотип IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело BCMAxCD3 представляет собой изотип IgG4.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело BCMAxCD3 содержит BCMA-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 23, HCDR2 с SEQ ID NO: 24, HCDR3 с SEQ ID NO: 25, LCDR1 с SEQ ID NO: 26, LCDR2 с SEQ ID NO: 27 и LCDR3 с SEQ ID NO: 28, и CD3-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 33, HCDR2 с SEQ ID NO: 34, HCDR3 с SEQ ID NO: 35, LCDR1 с SEQ ID NO: 36,

LCDR2 с SEQ ID NO: 37 и LCDR3 с SEQ ID NO: 38.

В некоторых вариантах осуществления ВСМА-связывающий домен содержит VH с SEQ ID NO: 29 и VL SEQ ID NO: 30 и CD3-связывающий домен, содержащий VH с SEQ ID NO: 39 и VL с SEQ ID NO: 40.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело ВСМАхCD3 представляет собой изотип IgG4 и содержит фенилаланин в положении 405 и аргинин в положении 409 в первой тяжелой цепи (HC1), а также лейцин в положении 405 и лизин в положении 409 во второй тяжелой цепи (HC2), причем нумерация остатков соответствует каталогу ЕС.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело ВСМАхCD3 дополнительно содержит пролин в положении 228, аланин в положении 234 и аланин в положении 235 как в HC1, так и в HC2.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело ВСМАхCD3 содержит HC1 с SEQ ID NO: 31, первую легкую цепь (LC1) с SEQ ID NO: 32, HC2 с SEQ ID NO: 41 и вторую легкую цепь (LC2) с SEQ ID NO: 42.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело ВСМАхCD3 представляет собой BI 836909, PF-06863135, AMG-701 или CC-93269.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 содержит HCDR1 с SEQ ID NO: 6, HCDR2 с SEQ ID NO: 7, HCDR3 с SEQ ID NO: 8, LCDR1 с SEQ ID NO: 9, LCDR2 с SEQ ID NO: 10 и LCDR3 с SEQ ID NO: 11.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 содержит VH с SEQ ID NO: 4 и VL с SEQ ID NO: 5.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 содержит тяжелую цепь (HC) с SEQ ID NO: 12 и легкую цепь (LC) с SEQ ID NO: 13.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 представляет собой DARZALEX[®] (даратумумаб).

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 содержит

VH с SEQ ID NO: 14 и VL с SEQ ID NO: 15;

VH с SEQ ID NO: 16 и VL с SEQ ID NO: 17;

VH с SEQ ID NO: 18 и VL с SEQ ID NO: 19; или

VH с SEQ ID NO: 20 и VL с SEQ ID NO: 21.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 является химерным, гуманизированным или человеческим.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 представляет собой изотип IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 представляет собой изотип IgG1.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят в дозе от около 8 мг/кг до около 16 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело ВСМАхCD3 и

антитело к CD38 вводят путем внутривенной инъекции.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело ВСМАхCD3 вводят путем внутривенной инъекции, а антитело к CD38 вводят путем подкожной инъекции.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело ВСМАхCD3 и антитело к CD38 вводят путем подкожной инъекции.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение субъекту одного или более противораковых препаратов.

В некоторых вариантах осуществления один или более методов лечения рака выбирают из группы, состоящей из трансплантации аутогенных стволовых клеток (ASCT), лучевой терапии, хирургического вмешательства, химиотерапевтического препарата, иммуномодулятора и средства для таргетной противораковой терапии.

В некоторых вариантах осуществления один или более противораковых препаратов выбирают из группы, состоящей из леналидомида, талидомида, помалидомида, бортезомиба, карфилзомиба, элтозумаба, иксазомиба, мелфалана, преднизона или дексаметазона или любой их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят или предоставляют для введения в фармацевтической композиции, содержащей от около 20 мг/мл до около 120 мг/мл антитела к CD38 в около 25 mM уксусной кислоты, около 60 mM хлорида натрия, около 140 mM маннита и около 0,04% масс./об. полисорбата-20 (PS-20); при pH около 5,5.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят или предоставляют для введения в фармацевтической композиции, содержащей около 1800 мг антитела к CD38 и около 30 000 Ед гHuPH20.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят или предоставляют для введения в фармацевтической композиции, содержащей около 120 мг/мл антитела к CD38 и около 2000 Ед/мл гHuPH20.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят или предоставляют для введения в фармацевтической композиции, содержащей

от около 5 mM до около 15 mM гистидина;

от около 100 mM до около 300 mM сорбита;

от около 0,01% масс./об. до около 0,04% масс./об. PS-20; и

от около 1 мг/мл до около 2 мг/мл метионина, при pH около 5,5-5,6.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят или предоставляют для введения в фармацевтической композиции, содержащей

около 1800 мг антитела к CD38;

около 30 000 Ед гHuPH20;

около 10 mM гистидина;

около 300 mM сорбита;

около 0,04% (масс./об.) PS-20; и

около 1 мг/мл метионина, при pH около 5,6.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят или предоставляют для введения в фармацевтической композиции, содержащей

около 120 мг/мл антитела к CD38;

около 2000 Ед/мл гHuPH20;

около 10 mM гистидина;

около 300 mM сорбита;

около 0,04% (масс./об.) PS-20; и

около 1 мг/мл метионина, при pH около 5,6.

Доза биспецифического антитела ВСМАхCD3 и антитела к CD38, вводимая субъекту, имеющему рак, такой как множественная миелома, достаточна для ослабления или по меньшей мере частичной задержки заболевания, лечение которого осуществляется («терапевтически эффективное количество»), и включает в себя от около 0,005 мг до около 100 мг/кг, *например*, от около 0,05 мг до около 30 мг/кг или от около 5 мг до около 25 мг/кг, или около 4 мг/кг, около 8 мг/кг, около 16 мг/кг или около 24 мг/кг антитела. Приемлемые дозы включают, например, около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 мг/кг.

Также можно вводить фиксированную стандартную дозу биспецифического антитела ВСМАхCD3 и/или антитела к CD38, например 50, 100, 200, 500 или 1000 мг, или доза может быть основана на площади поверхности тела пациента, например 500, 400, 300, 250, 200 или 100 мг/м². Для лечения рака, такого как множественная миелома, обычно можно вводить от 1 до 8 доз (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8), но можно вводить и 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более доз.

Введение биспецифического антитела ВСМАхCD3 и/или антитела к CD38 можно повторять через одни сутки, двое суток, трое суток, четверо суток, пять суток, шесть суток, одну неделю, две недели, три недели, один месяц, пять недель, шесть недель, семь недель, два месяца, три месяца, четыре месяца, пять месяцев, шесть месяцев или более. Также возможны повторные курсы лечения в виде длительного введения. Повторное введение можно проводить в той же дозе или в другой дозе. Например, биспецифическое антитело ВСМАхCD3 и антитело к CD38 можно вводить в дозе 8 мг/кг или 16 мг/кг с недельными интервалами в течение 8 недель с последующим введением в дозе 8 мг/кг или 16 мг/кг каждые две недели в течение дополнительных 16 недель, с последующим введением в дозе 8 мг/кг или 16 мг/кг каждые четыре недели путем внутривенной инфузии.

Биспецифическое антитело ВСМАхCD3 и антитело к CD38 можно вводить в виде поддерживающей терапии, например, один раз в неделю в течение периода 6 или более месяцев. Например, биспецифическое антитело ВСМАхCD3 и антитело к CD38 можно вводить в виде суточной дозы в количестве от около 0,1 мг/кг до около 100 мг/кг, например, 0,5, 0,9, 1,0, 1,1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 мг/кг в сутки, по

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

Биспецифическое антитело BCMAxCD3 и антитело к CD38 можно также вводить профилактически, чтобы снизить риск развития рака, такого как множественная миелома, замедлить начало развития событий при прогрессировании рака и/или снизить риск рецидива в случае ремиссии рака.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело BCMAxCD3 вводят субъекту после введения субъекту антитела к CD38. Биспецифическое антитело BCMAxCD3 можно вводить через одну неделю, две недели, три недели, один месяц, пять недель, шесть недель, семь недель, два месяца, три месяца, четыре месяца, пять месяцев, шесть месяцев или более после введения антитела к CD38. В некоторых вариантах осуществления субъект, которому вводят антитело BCMAxCD3, является резистентным и/или рефрактерным к лечению антителом к CD38.

В изобретении также предложена фармацевтическая композиция, содержащая биспецифическое антитело BCMAxCD3, содержащее BCMA-связывающий домен, содержащий VH с SEQ ID NO: 29 и VL с SEQ ID NO: 30, и CD3-связывающий домен, содержащий VH с SEQ ID NO: 39 и VL с SEQ ID NO: 40, и антитело к CD38, содержащее VH с SEQ ID NO: 4 и VL с SEQ ID NO: 5.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит биспецифическое антитело BCMAxCD3, содержащее HC1 с SEQ ID NO: 31, LC1 с SEQ ID NO: 32, HC2 с SEQ ID NO: 41, LC2 с SEQ ID NO: 42, и антитело к CD38, содержащее HC с SEQ ID NO: 12 и LC с SEQ ID NO: 13.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой несвязанную комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от около 20 мг/мл до около 120 мг/мл антитела к CD38 в около 25 мМ уксусной кислоты, около 60 мМ хлорида натрия, около 140 мМ маннита и около 0,04% масс./об. полисорбата-20 (PS-20); при pH около 5,5.

Биспецифическое антитело BCMAxCD3 может быть приготовлено в виде фармацевтической композиции, содержащей от около 20 мг/мл до около 120 мг/мл антитела, уксусную кислоту, гистидин, хлорид натрия, маннит и/или полисорбат-20.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит около 1800 мг антитела к CD38 и около 30 000 Ед гHuPH20.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит около 120 мг/мл антитела к CD38 и около 2000 Ед/мл гHuPH20.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит

один или более эксципиентов.

В некоторых вариантах осуществления один или более эксципиентов представляют собой гистидин, метионин, сорбит или полисорбат-20 (PS-20) или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от около 100 мг/мл до около 120 мг/мл антитела к CD38, приготовленного в количестве гистидина от около 5 мМ до около 15 мМ;

от около 100 мМ до около 300 мМ сорбита;

от около 0,01% масс./об. до около 0,04% масс./об. PS-20; и

от около 1 мг/мл до около 2 мг/мл метионина, при pH около 5,5-5,6.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит около 10 мМ гистидина.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит около 300 мМ сорбита.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит около 0,04% (масс./об.) PS-20.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит около 1 мг/мл метионина.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит около 1800 мг антитела к CD38;

около 30 000 Ед гHuPH20;

около 10 мМ гистидина;

около 300 мМ сорбита;

около 0,04% (масс./об.) PS-20; и

около 1 мг/мл метионина, при pH около 5,6.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит около 120 мг/мл антитела к CD38;

около 2000 Ед/мл гHuPH20;

около 10 мМ гистидина;

около 300 мМ сорбита;

около 0,04% (масс./об.) PS-20; и

около 1 мг/мл метионина, при pH около 5,6.

В описании также предложен набор, содержащий фармацевтическую композицию, содержащую биспецифическое антитело BCMAxCD3 и антитело к CD38.

Лечение биспецифическими антителами BCMAxCD3 у субъектов с рецидивом или рефрактерностью к лечению

В описании также предложен способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества биспецифического антитела BCMAxCD3 для лечения рака, когда у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению предшествующим противораковым терапевтическим средством.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело BCMAxCD3

содержит ВСМА-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 23, HCDR2 с SEQ ID NO: 24, HCDR3 с SEQ ID NO: 25, LCDR1 с SEQ ID NO: 26, LCDR2 с SEQ ID NO: 27 и LCDR3 с SEQ ID NO: 28, и CD3-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 33, HCDR2 с SEQ ID NO: 34, HCDR3 с SEQ ID NO: 35, LCDR1 с SEQ ID NO: 36, LCDR2 с SEQ ID NO: 37 и LCDR3 с SEQ ID NO: 38.

В некоторых вариантах осуществления ВСМА-связывающий домен содержит VH с SEQ ID NO: 29 и VL SEQ ID NO: 30 и CD3-связывающий домен содержит VH с SEQ ID NO: 39 и VL с SEQ ID NO: 40.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело ВСМАхCD3 представляет собой изотип IgG4 и содержит фенилаланин в положении 405 и аргинин в положении 409 в HC1, а также лейцин в положении 405 и лизин в положении 409 в HC2, причем нумерация остатков соответствует каталогу ЕС.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело ВСМАхCD3 дополнительно содержит пролин в положении 228, аланин в положении 234 и аланин в положении 235 как в HC1, так и в HC2.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело ВСМАхCD3 содержит HC1 с SEQ ID NO: 31, LC1 с SEQ ID NO: 32, HC2 с SEQ ID NO: 41 и LC2 с SEQ ID NO: 42.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль.

В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой множественную миелому.

В некоторых вариантах осуществления множественная миелома представляет собой множественную миелому высокого риска.

В некоторых вариантах осуществления субъект с множественной миеломой высокого риска имеет одну или более хромосомных аномалий, включающих:

t(4;14)(p16;q32);

t(14;16)(q32;q23);

del17p;

1qAmp;

t(4;14)(p16;q32) и t(14;16)(q32;q23);

t(4;14)(p16;q32) и del17p;

t(14;16)(q32;q23) и del17p; или

t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23) и del17p или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению антителом к CD38, леналиномидом, бортезомибом, помалидомидом, карфилзомибом, элтозумабом, иксазомибом, мелфаланом или талидомидом или любой их комбинацией.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению леналиномидом. В некоторых вариантах осуществления у

субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению бортезомибом. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению помалидомидом. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению карфилзомибом. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению элтозумабом. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению иксазомибом. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению мелфаланом. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению талидомидом.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается рецидив при лечении антителом к CD38.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 содержит HCDR1 с SEQ ID NO: 6, HCDR2 с SEQ ID NO: 7, HCDR3 с SEQ ID NO: 8, LCDR1 с SEQ ID NO: 9, LCDR2 с SEQ ID NO: 10 и LCDR3 с SEQ ID NO: 11.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 содержит VH с SEQ ID NO: 4 и VL с SEQ ID NO: 5.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 представляет собой изотип IgG1.

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

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 содержит

VH с SEQ ID NO: 14 и VL с SEQ ID NO: 15;

VH с SEQ ID NO: 16 и VL с SEQ ID NO: 17;

VH с SEQ ID NO: 18 и VL с SEQ ID NO: 19; или

VH с SEQ ID NO: 20 и VL с SEQ ID NO: 21.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 представляет собой изотип IgG1.

В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение субъекту одного или более противораковых препаратов.

В некоторых вариантах осуществления один или более методов лечения рака выбирают из группы, состоящей из трансплантации аутогенных стволовых клеток (ASCT), лучевой терапии, хирургического вмешательства, химиотерапевтического препарата, иммуномодулятора и средства для таргетной противораковой терапии.

В некоторых вариантах осуществления один или более противораковых препаратов выбирают из группы, состоящей из леналидомида, талидомида, помалидомида, бортезомиба, карфилзомиба, элтозумаба, иксазомиба, мелфалана, преднизона или дексаметазона или любой их комбинации.

Комбинированные методы лечения с перенаправляющими Т-клетки

терапевтическими средствами, которые связывают GPRC5D, и антителами к CD38

В описании также предложен способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества перенаправляющего Т-клетки терапевтического средства, которое связывает GPRC5D, и антитела к CD38 для лечения рака.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят субъекту перед введением перенаправляющего Т-клетки терапевтического средства, которое связывает GPRC5D.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению предшествующим противораковым терапевтическим средством.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак с экспрессией GPRC5D.

В некоторых вариантах осуществления рак с экспрессией GPRC5D представляет собой гематологическую злокачественную опухоль или солидную опухоль.

В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лейкоз, лимфому или множественную миелому.

В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лейкоз. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфому. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой множественную миелому.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак яичника, рак легкого, рак желудка, рак предстательной железы, почечную карциному, рак печени, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак пищевода, рак мочевого пузыря, карциному шейки матки или злокачественную меланому.

Было описано, что GPRC5D экспрессируется в этих опухолях. См., например, международную патентную публикацию № WO2018/147245.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению антителом к CD38, леналиномидом, бортезомибом, помалидомидом, карфилзомибом, элтозумабом, иксазомибом, мелфаланом или талидомидом или любой их комбинацией.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению леналиномидом. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению бортезомибом. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению помалидомидом. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению карфилзомибом. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению элтозумабом. В некоторых вариантах осуществления у

субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению иксазомибом. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению мелфаланом. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению талидомидом. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению антителом к CD38.

В некоторых вариантах осуществления множественная миелома представляет собой впервые выявленную множественную миелому.

В некоторых вариантах осуществления множественная миелома представляет собой рецидивирующую или рефрактерную множественную миелому.

В некоторых вариантах осуществления множественная миелома представляет собой множественную миелому высокого риска.

В некоторых вариантах осуществления субъект с множественной миеломой высокого риска имеет одну или более хромосомных аномалий, включающих:

t(4;14)(p16;q32);

t(14;16)(q32;q23);

del17p;

1qAmp;

t(4;14)(p16;q32) и t(14;16)(q32;q23);

t(4;14)(p16;q32) и del17p;

t(14;16)(q32;q23) и del17p; или

t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23) и del17p или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство связывает CD3, CD3-эпсилон (CD3ε), CD8, KI2L4, NKG2E, NKG2D, NKG2F, BTNL3, CD186, BTNL8, PD-1, CD195 или NKG2C.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство содержит GPRC5D-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 43, HCDR2 с SEQ ID NO: 44, HCDR3 с SEQ ID NO: 45, LCDR1 с SEQ ID NO: 46, LCDR2 с SEQ ID NO: 47 и LCDR3 с SEQ ID NO: 48, и CD3-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 33, HCDR2 с SEQ ID NO: 34, HCDR3 с SEQ ID NO: 35, LCDR1 с SEQ ID NO: 36, LCDR2 с SEQ ID NO: 37 и LCDR3 с SEQ ID NO: 38.

В некоторых вариантах осуществления GPRC5D-связывающий домен содержит VH с SEQ ID NO: 49 и VL с SEQ ID NO: 50 и CD3-связывающий домен содержит VH с SEQ ID NO: 39 и VL с SEQ ID NO: 40.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5C, представляет собой мультиспецифическое антитело, CAR или Т-клетку, экспрессирующую CAR.

В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело имеет изотип IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело представляет собой изотип IgG1. В некоторых вариантах осуществления

мультиспецифическое антитело представляет собой изотип IgG2. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело представляет собой изотип IgG3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело представляет собой изотип IgG4.

В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело содержит одну или более замен в Fc-области, которые уменьшают связывание мультиспецифического антитела с Fcγ-рецептором (FcγR).

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

В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело дополнительно содержит замену S228P.

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

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

В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело содержит HC с SEQ ID NO: 51, LC1 с SEQ ID NO: 52, HC2 с SEQ ID NO: 41 и LC2 с SEQ ID NO: 42.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 содержит HCDR1 с SEQ ID NO: 6, HCDR2 с SEQ ID NO: 7, HCDR3 с SEQ ID NO: 8, LCDR1 с SEQ ID NO: 9, LCDR2 с SEQ ID NO: 10 и LCDR3 с SEQ ID NO: 11.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 содержит VH с SEQ ID NO: 4 и VL с SEQ ID NO: 5.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 представляет собой изотип IgG1.

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

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 содержит

VH с SEQ ID NO: 14 и VL с SEQ ID NO: 15;

VH с SEQ ID NO: 16 и VL с SEQ ID NO: 17;

VH с SEQ ID NO: 18 и VL с SEQ ID NO: 19; или

VH с SEQ ID NO: 20 и VL с SEQ ID NO: 21.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 представляет собой изотип IgG1.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят в дозе от около 8 мг/кг до около 16 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, и антитело к CD38, вводят путем внутривенной инъекции.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, вводят путем внутривенной инъекции, а антитело к CD38 вводят путем подкожной инъекции.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, и антитело к CD38 вводят путем подкожной инъекции.

В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, представляет собой биспецифическое антитело GPRC5DхCD3.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение субъекту одного или более противораковых препаратов.

В некоторых вариантах осуществления один или более методов лечения рака выбирают из группы, состоящей из трансплантации аутогенных стволовых клеток (ASCT), лучевой терапии, хирургического вмешательства, химиотерапевтического препарата, иммуномодулятора и средства для таргетной противораковой терапии.

В некоторых вариантах осуществления один или более противораковых препаратов выбирают из группы, состоящей из леналидомида, талидомида, помалидомида, бортезомиба, карфилзомиба, элтозумаба, иксазомиба, мелфалана, дексаметазона или преднизона.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят или предоставляют для введения в фармацевтической композиции, содержащей от около 20 мг/мл до около 120 мг/мл антитела к CD38 в около 25 mM уксусной кислоты, около 60 mM хлорида натрия, около 140 mM маннита и около 0,04% масс./об. полисорбата-20 (PS-20); при pH около 5,5.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят или предоставляют для введения в фармацевтической композиции, содержащей около 1800 мг антитела к CD38 и около 30 000 Ед гHuPH20.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят или предоставляют для введения в фармацевтической композиции, содержащей около 120 мг/мл антитела к CD38 и около 2000 Ед/мл гHuPH20.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят или предоставляют для введения в фармацевтической композиции, содержащей

от около 100 мг/мл до около 120 мг/мл антитела к CD38;

от около 5 мМ до около 15 мМ гистидина;

от около 100 мМ до около 300 мМ сорбита;

от около 0,01% масс./об. до около 0,04% масс./об. PS-20; и

от около 1 мг/мл до около 2 мг/мл метионина, при pH около 5,5-5,6.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят или предоставляют для введения в фармацевтической композиции, содержащей

около 1800 мг антитела к CD38;

около 30 000 Ед гHuPH20;

около 10 мМ гистидина;

около 300 мМ сорбита;

около 0,04% (масс./об.) PS-20; и

около 1 мг/мл метионина, при pH около 5,6.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят или предоставляют для введения в фармацевтической композиции, содержащей

около 120 мг/мл антитела к CD38;

около 2000 Ед/мл гHuPH20;

около 10 мМ гистидина;

около 300 мМ сорбита;

около 0,04% (масс./об.) PS-20; и

около 1 мг/мл метионина, при pH около 5,6.

В описании также предложена фармацевтическая комбинация, содержащая биспецифическое антитело GPRC5DxCD3, содержащее GPRC5D-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 43, HCDR2 с SEQ ID NO: 44, HCDR3 с SEQ ID NO: 45, LCDR1 с SEQ ID NO: 46, LCDR2 с SEQ ID NO: 47 и LCDR3 с SEQ ID NO: 48, и CD3-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 33, HCDR2 с SEQ ID NO: 34, HCDR3 с SEQ ID NO: 35, LCDR1 с SEQ ID NO: 36, LCDR2 с SEQ ID NO: 37 и LCDR3 с SEQ ID NO: 38, и антитело к CD38, содержащее HCDR1 с SEQ ID NO: 6, HCDR2 с SEQ ID NO: 7, HCDR3 с SEQ ID NO: 8, LCDR1 с SEQ ID NO: 9, LCDR2 с SEQ ID NO: 10 и LCDR3 с SEQ ID NO: 11.

В некоторых вариантах осуществления GPRC5D-связывающий домен содержит VH с SEQ ID NO: 49 и VL с SEQ ID NO: 50 и CD3-связывающий домен содержит VH с SEQ ID NO: 39 и VL с SEQ ID NO: 40, и антитело к CD38 содержит VH с SEQ ID NO: 4 и VL с SEQ ID NO: 5.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело GPRC5DxCD3

содержит HC1 с SEQ ID NO: 51, LC1 с SEQ ID NO: 52, HC2 с SEQ ID NO: 41 и LC2 с SEQ ID NO: 42, и антитело к CD38 содержит HC с SEQ ID NO: 12 и LC с SEQ ID NO: 13.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая комбинация представляет собой несвязанную комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая комбинация содержит от около 20 мг/мл до около 120 мг/мл антитела к CD38 в около 25 мМ уксусной кислоты, около 60 мМ хлорида натрия, около 140 мМ маннита и около 0,04% масс./об. полисорбата-20 (PS-20); при pH около 5,5.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая комбинация содержит около 1800 мг антитела к CD38 и около 30 000 Ед гHuPH20.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая комбинация содержит около 120 мг/мл антитела к CD38 и около 2000 Ед/мл гHuPH20.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая комбинация содержит один или более эксципиентов.

В некоторых вариантах осуществления один или более эксципиентов представляют собой гистидин, метионин, сорбит или полисорбат-20 (PS-20) или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит

от около 100 мг/мл до около 120 мг/мл антитела к CD38;

от около 5 мМ до около 15 мМ гистидина;

от около 100 мМ до около 300 мМ сорбита;

от около 0,01% масс./об. до около 0,04% масс./об. PS-20; и

от около 1 мг/мл до около 2 мг/мл метионина, при pH около 5,5-5,6.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая комбинация содержит около 10 мМ гистидина.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая комбинация содержит около 300 мМ сорбита.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая комбинация содержит около 0,04% (масс./об.) PS-20.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая комбинация содержит около 1 мг/мл метионина.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая комбинация содержит

около 1800 мг антитела к CD38;

около 30 000 Ед гHuPH20;

около 10 мМ гистидина;

около 300 мМ сорбита;

около 0,04% (масс./об.) PS-20; и

около 1 мг/мл метионина, при pH около 5,6.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая комбинация содержит

около 120 мг/мл антитела к CD38;

около 2000 Ед/мл гHuPH20;

около 10 мМ гистидина;
 около 300 мМ сорбита;
 около 0,04% (масс./об.) PS-20; и
 около 1 мг/мл метионина, при pH около 5,6.

В описании также предложена фармацевтическая комбинация, содержащая перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, и антитело к CD38.

Лечение биспецифическими антителами GPRC5DxCD3 у субъектов с рецидивом или рефрактерностью к лечению

В описании также предложен способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества биспецифического антитела GPRC5DxCD3 для лечения рака, когда у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению предшествующим противораковым терапевтическим средством.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело GPRC5DxCD3 содержит GPRC5D-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 43, HCDR2 с SEQ ID NO: 44, HCDR3 с SEQ ID NO: 45, LCDR1 с SEQ ID NO: 46, LCDR2 с SEQ ID NO: 47 и LCDR3 с SEQ ID NO: 48, и CD3-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 33, HCDR2 с SEQ ID NO: 34, HCDR3 с SEQ ID NO: 35, LCDR1 с SEQ ID NO: 36, LCDR2 с SEQ ID NO: 37 и LCDR3 с SEQ ID NO: 38.

В некоторых вариантах осуществления GPRC5D-связывающий домен содержит VH с SEQ ID NO: 49 и VL с SEQ ID NO: 50 и CD3-связывающий домен содержит VH с SEQ ID NO: 39 и VL с SEQ ID NO: 40.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело GPRC5DxCD3 представляет собой изотип IgG4 и содержит фенилаланин в положении 405 и аргинин в положении 409 в HC1, а также лейцин в положении 405 и лизин в положении 409 в HC2, причем нумерация остатков соответствует каталогу ЕС.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело GPRC5DxCD3 дополнительно содержит пролин в положении 228, аланин в положении 234 и аланин в положении 235 как в HC1, так и в HC2.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело GPRC5DxCD3 содержит HC1 с SEQ ID NO: 51, LC1 с SEQ ID NO: 52, HC2 с SEQ ID NO: 41 и LC2 с SEQ ID NO: 42.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль или солидную опухоль.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой множественную миелому, лимфому, меланому, рак молочной железы, рак эндометрия, рак яичника, рак легкого, рак желудка, рак предстательной железы, почечную карциному, рак печени, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак пищевода, рак мочевого пузыря или рак шейки матки.

В некоторых вариантах осуществления множественная миелома представляет собой множественную миелому высокого риска.

В некоторых вариантах осуществления субъект с множественной миеломой высокого риска имеет одну или более хромосомных аномалий, включающих:

t(4;14)(p16;q32);

t(14;16)(q32;q23);

del17p;

1qAmp;

t(4;14)(p16;q32) и t(14;16)(q32;q23);

t(4;14)(p16;q32) и del17p;

t(14;16)(q32;q23) и del17p; или

t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23) и del17p или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению антителом к CD38, леналиномидом, бортезомибом, помалидомидом, карфилзомибом, элтозумабом, иксазомибом, мелфаланом или талидомидом или любой их комбинацией.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению антителом к CD38.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 содержит HCDR1 с SEQ ID NO: 6, HCDR2 с SEQ ID NO: 7, HCDR3 с SEQ ID NO: 8, LCDR1 с SEQ ID NO: 9, LCDR2 с SEQ ID NO: 10 и LCDR3 с SEQ ID NO: 11.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 содержит VH с SEQ ID NO: 4 и VL с SEQ ID NO: 5.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 представляет собой изотип IgG1.

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

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 содержит

VH с SEQ ID NO: 14 и VL с SEQ ID NO: 15;

VH с SEQ ID NO: 16 и VL с SEQ ID NO: 17;

VH с SEQ ID NO: 18 и VL с SEQ ID NO: 19; или

VH с SEQ ID NO: 20 и VL с SEQ ID NO: 21.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 представляет собой изотип IgG1.

В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение субъекту одного или более противораковых препаратов.

В некоторых вариантах осуществления один или более методов лечения рака выбирают из группы, состоящей из трансплантации аутогенных стволовых клеток (ASCT), лучевой терапии, хирургического вмешательства, химиотерапевтического

препарата, иммуномодулятора и средства для таргетной противораковой терапии.

В некоторых вариантах осуществления один или более методов лечения рака выбирают из группы, состоящей из леналидомида, талидомида, помалидомида, бортезомиба, карфилзомиба, элтозумаба, иксазомиба, мелфалана, дексаметазона, винкристина, циклофосфамида, гидроксидаунорубицина, преднизона, ритуксимаба, иматиниба, дазатиниба, нилотиниба, босутиниба, понатиниба, бафетиниба, саракатиниба, тозасертиба или данусертиба, цитарабина, даунорубицина, идарубицина, митоксантрона, гидроксимочевины, децитабина, кладрибина, флударабина, топотекана, этопозид-6-тиогуанина, кортикостероида, метотрексата, 6-меркаптопурина, азациитидина, триоксида мышьяка и полностью транс-ретиноевой кислоты или любых их комбинаций.

Комбинированные методы лечения с перенаправляющими Т-клетки терапевтическими средствами, которые связывают CD19, и антителами к CD38

В описании также предложен способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества перенаправляющего Т-клетки терапевтического средства, которое связывает CD19, и антитела к CD38 для лечения рака.

В некоторых вариантах осуществления субъект получал лечение антителом к CD38 перед введением перенаправляющего Т-клетки терапевтического средства, которое связывается с CD19.

В описании также предложен способ повышения эффективности перенаправляющего Т-клетки терапевтического средства, которое связывает CD19, у субъекта, имеющего рак, включающий введение субъекту антитела к CD38 перед введением перенаправляющего Т-клетки терапевтического средства, которое связывает CD19.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению предшествующим противораковым терапевтическим средством.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль или солидную опухоль.

В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфому, злокачественную В-клеточную опухоль, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, DLBCL, ФЛ, МКЛ, В-клеточную лимфому маргинальной зоны (ЛМЗ), лимфому лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT), ХЛЛ, ОЛЛ, ОМЛ, макроглобулинемию Вальденстрема или Т-клеточную лимфому.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак легкого, рак печени, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак яичника, рак поджелудочной железы, меланому, глиобластому, рак предстательной железы, рак пищевода или рак желудка. В WO2019057124A1 описаны виды рака, поддающиеся лечению перенаправляющими Т-клетки терапевтическими средствами, которые связываются с CD19.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство связывает CD3-эпсилон (CD3ε), CD8, KI2L4, NKG2E, NKG2D, NKG2F, BTNL3, CD186, BTNL8, PD-1, CD195 или NKG2C.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывается с CD19, содержит CD19-связывающий домен блинатумомаба, аксикабтагена силотейсела, тисагенлеклейсела-Т, инебилизумаба, лизокабтагена маралейсела, XmAb-5574, CIK-CAR.CD19, ICTCAR-011, IM-19, JCAR-014, лонкастуксимаба тезирин, MB-CART2019.1, OXS-1550, PBCAR-0191, PCAR-019, PCAR-119, Senl-001, TI-1007, XmAb-5871, PTG-01, PZ01, Senl_1904A, Senl_1904B, UCART-19, CSG-CD19, DI-B4, ET-190, GC-007F или GC-022.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывается с CD19, содержит блинатумомаб, аксикабтаген силотейсел, тисагенлеклейсел-Т, инебилизумаб, лизокабтаген маралейсел, XmAb-5574, CIK-CAR.CD19, ICTCAR-011, IM-19, JCAR-014, лонкастуксимаб тезирин, MB-CART2019.1, OXS-1550, PBCAR-0191, PCAR-019, PCAR-119, Senl-001, TI-1007, XmAb-5871, PTG-01, PZ01, Senl_1904 A, Senl_1904 B, UCART-19, CSG-CD19, DI-B4, ET-190, GC-007 F или GC-022.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает CD19, представляет собой мультиспецифическое антитело, CAR или Т-клетку, экспрессирующую CAR.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 содержит HCDR1 с SEQ ID NO: 6, HCDR2 с SEQ ID NO: 7, HCDR3 с SEQ ID NO: 8, LCDR1 с SEQ ID NO: 9, LCDR2 с SEQ ID NO: 10 и LCDR3 с SEQ ID NO: 11.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 содержит VH с SEQ ID NO: 4 и VL с SEQ ID NO: 5.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 представляет собой изотип IgG1.

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

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 содержит

VH с SEQ ID NO: 14 и VL с SEQ ID NO: 15;

VH с SEQ ID NO: 16 и VL с SEQ ID NO: 17;

VH с SEQ ID NO: 18 и VL с SEQ ID NO: 19; или

VH с SEQ ID NO: 20 и VL с SEQ ID NO: 21.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 представляет собой изотип IgG1.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят в дозе от около 8 мг/кг до около 16 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает CD19, и антитело к CD38 вводят путем

внутривенной инъекции.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает CD19, вводят путем внутривенной инъекции, а антитело к CD38 вводят путем подкожной инъекции.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает CD19, и антитело к CD38 вводят путем подкожной инъекции.

В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает CD19, представляет собой биспецифическое антитело CD19хCD3.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение субъекту одного или более противораковых препаратов.

В некоторых вариантах осуществления один или более методов лечения рака выбирают из группы, состоящей из трансплантации аутогенных стволовых клеток (ASCT), лучевой терапии, хирургического вмешательства, химиотерапевтического препарата, иммуномодулятора и средства для таргетной противораковой терапии.

В описании также предложена фармацевтическая комбинация, содержащая биспецифическое антитело CD19хCD3, содержащее блинатумомаб с SEQ ID NO: 53, и антитело к CD38, содержащее HCDR1 с SEQ ID NO: 6, HCDR2 с SEQ ID NO: 7, HCDR3 с SEQ ID NO: 8, LCDR1 с SEQ ID NO: 9, LCDR2 с SEQ ID NO: 10 и LCDR3 с SEQ ID NO: 11.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 содержит VH с SEQ ID NO: 4 и VL с SEQ ID NO: 5.

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

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая комбинация представляет собой несвязанную комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая комбинация содержит от около 20 мг/мл до около 120 мг/мл антитела к CD38 в около 25 мМ уксусной кислоты, около 60 мМ хлорида натрия, около 140 мМ маннита и около 0,04% масс./об. полисорбата-20 (PS-20); при pH около 5,5.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая комбинация содержит около 1800 мг антитела к CD38 и около 30 000 Ед гHuPH20.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая комбинация содержит около 120 мг/мл антитела к CD38 и около 2000 Ед/мл гHuPH20.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая комбинация содержит один или более эксципиентов.

В некоторых вариантах осуществления один или более эксципиентов представляют собой гистидин, метионин, сорбит или полисорбат-20 (PS-20) или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая комбинация содержит от около 100 мг/мл до около 120 мг/мл антитела к CD38;
от около 5 мМ до около 15 мМ гистидина;
от около 100 мМ до около 300 мМ сорбита;
от около 0,01% масс./об. до около 0,04% масс./об. PS-20; и
от около 1 мг/мл до около 2 мг/мл метионина, при pH около 5,5-5,6.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая комбинация содержит около 10 мМ гистидина.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая комбинация содержит около 300 мМ сорбита.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая комбинация содержит около 0,04% (масс./об.) PS-20.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая комбинация содержит около 1 мг/мл метионина.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая комбинация содержит около 1800 мг антитела к CD38;
около 30 000 Ед гHuPH20;
около 10 мМ гистидина;
около 300 мМ сорбита;
около 0,04% (масс./об.) PS-20; и
около 1 мг/мл метионина, при pH около 5,6.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая комбинация содержит около 120 мг/мл антитела к CD38;
около 2000 Ед/мл гHuPH20;
около 10 мМ гистидина;
около 300 мМ сорбита;
около 0,04% (масс./об.) PS-20; и
около 1 мг/мл метионина, при pH около 5,6.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая комбинация содержит 35 мкг блинатумаба в смеси с лимонной кислоты моногидратом (3,35 мг), лизина гидрохлоридом (23,23 мг), полисорбатом 80 (0,64 мг), трегалозы дигидратом (95,5 мг) и гидроксидом натрия для доведения pH до 7,0.

В некоторых вариантах осуществления блинатумаб разводят в 3 мл не содержащей консервантов стерильной воды для инъекций по Фармакопее США.

Набор, содержащий фармацевтическую комбинацию, содержащую блинатумаб с SEQ ID NO: 53, и антитело к CD38, содержащее HCDR1 с SEQ ID NO: 6, HCDR2 с SEQ ID NO: 7, HCDR3 с SEQ ID NO: 8, LCDR1 с SEQ ID NO: 9, LCDR2 с SEQ ID NO: 10 и LCDR3 с SEQ ID NO: 11.

Перенаправляющие Т-клетки терапевтические средства

Мультиспецифические антитела

Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство может представлять собой мультиспецифическую молекулу, такую как биспецифическое антитело. Различные мультиспецифические и/или биспецифические форматы, описанные в настоящем документе, включают в себя рекомбинантные IgG-подобные молекулы с двойным нацеливанием, причем каждая из двух сторон молекулы содержит Fab-фрагмент или часть Fab-фрагмента по меньшей мере двух разных антител; слитые молекулы IgG, в которых полноразмерные антитела IgG слиты с дополнительным Fab-фрагментом или частями Fab-фрагмента; слитые молекулы Fc, в которых одноцепочечные молекулы Fv или стабилизированные диатела слиты с константными доменами тяжелой цепи, областями Fc или их частями; слитые молекулы Fab, в которых разные Fab-фрагменты слиты друг с другом; антитела из тяжелых цепей на основе ScFv и диател (например, доменные антитела, нанотела), в которых разные одноцепочечные молекулы Fv, или разные диатела, или разные антитела из тяжелых цепей (например, доменные антитела, нанотела) слиты друг с другом, или с другим белком, или молекулой-носителем, или мультиспецифическими антителами, полученными в результате обмена плечами. Примеры мультиспецифических и/или биспецифических форматов включают в себя молекулы с двойным нацеливанием, включающие в себя молекулы (DT)-Ig с двойным нацеливанием (GSK/Domantis), антитело «два в одном» (Genentech) и mAb2 (F-Star), молекулы с двойным переменным доменом (DVD)-Ig (Abbott), Ts2Ab (MedImmune/AZ) и BsAb (Zymogenetics), HERCULES (Biogen Idec) и TvAb (Roche), слитые белки ScFv/Fc (Academic Institution), SCORPION (Emergent BioSolutions/Trubion, Zymogenetics/BMS) и перенацеливающиеся антитела с двойной аффинностью (Fc-DART) (MacroGenics), F(ab)2 (Medarex/AMGEN), антитела «двойного действия» или Bis-Fab (Genentech), Dock-and-Lock (DNL) (ImmunoMedics), двухвалентное биспецифическое антитело (Biotecnol) и Fab-Fv (UCB-Celltech), биспецифический Т-клеточный активатор (BITE) (Micromet), тандемное диатело (Tandab) (Affimed), перенацеливающиеся антитела с двойной аффинностью (DART) (MacroGenics), одноцепочечное диатело (Academic), TCR-подобные антитела (AIT, ReceptorLogics), слитый белок ScFv и человеческого сывороточного альбумина (Merrimack) и COMBODY (Epigen Biotech), нанотела с двойным нацеливанием (Ablynx), доменные антитела с двойным нацеливанием, имеющие только тяжелую цепь. Различные форматы биспецифических антител были описаны, например, в публикации Chames and Baty (2009) Curr Opin Drug Disc Dev 12: 276 and in Nunez-Prado et al., (2015) Drug Discovery Today 20(5):588-594.

Способы получения антител, применяемые в способах изобретения

Антитела, применяемые в способах изобретения, связывающие специфические антигены, могут также быть выбраны de novo, например, из библиотеки фагового дисплея, где фаг конструируется таким образом, чтобы экспрессировать иммуноглобулины человека или их участки, такие как Fab, одноцепочечные антитела (scFv) или неспаренные или спаренные переменные области антитела (Knappik et al., J Mol Biol 296:57-86, 2000; Krebs et al., J Immunol Meth 254:67-84, 2001; Vaughan et al.,

Nature Biotechnology 14:309-14, 1996; Sheets et al., PITAS (USA) 95:6157-62, 1998; Hoogenboom and Winter, J Mol Biol 227:381, 1991; Marks et al., J Mol Biol 222:581, 1991). Библиотеки фаговых дисплеев, экспрессирующие вариабельные области тяжелой и легкой цепей антитела в виде гибридных белков с белком оболочки бактериофага pIX, как описано в Shi et al (2010) J. Mol. Biol. 397:385-96 и международной патентной публикации № WO2009/085462. Можно проводить скрининг библиотек антител в отношении связывания с нужным антигеном, таким как внеклеточный домен BCMA, CD3, CD38, CD123, CD19, CD33, PSMA или TMEFF2, дополнительно характеризовать полученные положительные клоны и из лизатов клонов выделять Fab и впоследствии клонировать в виде полноразмерных антител. Такое применение способов фагового дисплея для выделения антител человека принято в данной области. См., например: патент США № 5,223,409; патент США № 5,403,484; патент США № 5,571,698; патент США № 5,427,908; патент США № 5,580,717; патент США № 5,969,108; патент США № 6,172,197; патент США № 5,885,793; патент США № 6,521,404; патент США № 6,544,731; патент США № 6,555,313; патент США № 6,582,915; и патент США № 6,593,081.

Перенаправляющие Т-клетки биспецифические антитела можно создавать *in vitro* в бесклеточной среде, вводя асимметричные мутации в области СНЗ двух моноспецифических гомодимерных антител и образуя биспецифическое гетеродимерное антитело из двух родительских моноспецифических гомодимерных антител в восстановительных условиях для обеспечения изомеризации дисульфидной связи в соответствии со способами, описанными в международной патентной публикациях № WO2011/131746. В этих способах два моноспецифических бивалентных антитела конструируют так, чтобы они имели определенные замены в домене СНЗ, способствующие стабильности гетеродимера; антитела инкубируют вместе в восстановительных условиях, достаточных для обеспечения подверженности цистеинов в шарнирной области изомеризации дисульфидной связи; получая таким образом биспецифическое антитело в результате обмена плечами Fab. Условия инкубации можно оптимально возвращать к невозстанавливающим. Примерами восстанавливающих агентов, которые можно использовать, являются 2-меркаптоэтиламин (2-MEA), дитиотреитол (DTT), дитиозэритрит (DTE), глутатион, трис(2-карбоксиэтил)фосфин (ТСЕР), L-цистеин и бета-меркаптоэтанол, предпочтительно восстанавливающий агент выбирают из группы, состоящей из: 2-меркаптоэтиламина, дитиотреитола и трис(2-карбоксиэтил)фосфина. Например, можно использовать инкубирование в течение по меньшей мере 90 минут при температуре по меньшей мере 20 °C в присутствии по меньшей мере 25 mM 2-MEA или в присутствии по меньшей мере 0,5 mM дитиотреитола при уровне pH 5-8, например при pH=7,0 или при pH=7,4.

Примеры мутаций СНЗ, которые можно использовать в первой тяжелой цепи и во второй тяжелой цепи биспецифического антитела, являются K409R и/или F405L.

Дополнительные мутации СНЗ, которые можно использовать, включают в себя такие технологии, как мутации Duobody® (Genmab), мутации «выступ во впадину»

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

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

Мутации «выступ во впадину» описаны, например, в WO1996/027011 и включают в себя мутации на границе раздела области CH3, в которой аминокислоту с небольшой боковой цепью (впадина) вводят в первую область CH3, а аминокислоту с большой боковой цепью (выступ) вводят во вторую область CH3, что приводит к предпочтительному взаимодействию между первой областью CH3 и второй областью CH3. Примерами мутаций в области CH3, образующих выступ и впадину, являются T366Y/F405A, T366W/F405W, F405W/Y407A, T394W/Y407T, T394S/Y407A, T366W/T394S, F405W/T394S и T366W/T366S_L368A_Y407V.

Образование гетеродимера тяжелой цепи можно стимулировать путем использования электростатических взаимодействий посредством замены положительно заряженных остатков в первой области CH3 и отрицательно заряженных остатков во второй области CH3, как описано в US2010/0015133, US2009/0182127, US2010/028637 или US2011/0123532.

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

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

Другие примеры мутаций, которые могут быть использованы, представляют собой R409D_K370E/D399K_E357K, S354C_T366W/Y349C_T366S_L368A_Y407V, Y349C_T366W/S354C_T366S_L368A_Y407V, T366K/L351D, L351K/Y349E, L351K/Y349D, L351K/L368E, L351Y_Y407A/T366A_K409F, L351Y_Y407A/T366V_K409F, K392D/D399K, K392D/E356K, K253E_D282K_K322D/D239K_E240K_K292D, K392D_K409D/D356K_D399K, как описано в WO2007/147901, WO 2011/143545, WO2013157954, WO2013096291 и US2018/0118849.

Дополнительные биспецифические или мультиспецифические структуры, которые можно использовать в качестве перенаправляющих Т-клетки терапевтических средств, включают иммуноглобулины с двойными вариabельными доменами (DVD) (международная патентная публикация № WO2009/134776; DVD представляют собой

полноразмерные антитела, содержащие тяжелую цепь, имеющую структуру VH1-линкер-VH2-CH, и легкую цепь, имеющую структуру VL1-линкер-VL2-CL; где линкер необязателен), структуры, включающие различные димеризационные домены для соединения двух плеч антител с разной специфичностью, такие как «лейциновая застежка» или коллагеновые димеризационные домены (международная патентная публикация № WO2012/022811, патент США № 5,932,448; патент США № 6,833,441), два или более доменных антитела (dAb), конъюгированных вместе, диатела, антитела, имеющие только тяжелую цепь, такие как антитела верблюжьего типа и сконструированные антитела верблюжьего типа, антитела с двойным нацеливанием (DT)-Ig (GSK/Domantis), антитело «два в одном» (Genentech), поперечно сшитые Mab (Karmanos Cancer Center), mAb2 (F-Star) и CovX-тело (CovX/Pfizer), IgG-подобные биспецифические антитела (InnClone/Eli Lilly), Ts2Ab (MedImmune/AZ) и BsAb (Zymogenetics), HERCULES (Biogen Idec) и TvAb (Roche), слитые белки ScFv/Fc (Academic Institution), SCORPION (Emergent BioSolutions/Trubion, Zymogenetics/BMS), перенацеливающиеся антитела с двойной аффинностью (Fc-DART) (MacroGenics) и Dual(ScFv)₂-Fab (National Research Center for Antibody Medicine, Китай), антитела «двойного действия» или Bis-Fab (Genentech), Dock-and-Lock (DNL) (ImmunoMedics), двухвалентное биспецифическое антитело (Biotecnol) и Fab-Fv (UCB-Celltech). Антитела на основе ScFv, диател и доменные антитела включают в себя, без ограничений, биспецифический Т-клеточный активатор (BiTE) (Micromet), тандемное диатело (Tandab) (Affimed), перенацеливающиеся антитела с двойной аффинностью (DART) (MacroGenics), одноцепочечное диатело (Academic), TCR-подобные антитела (AIT, ReceptorLogics), слитый белок ScFv и человеческого сывороточного альбумина (Merrimack), COMBODY (Epigen Biotech), нанотела с двойным нацеливанием (Ablynx), доменные антитела с двойным нацеливанием, имеющие только тяжелую цепь.

Конструирование Fc-области антител

Fc-область перенаправляющего Т-клетки терапевтического средства, такого как биспецифические или мультиспецифические антитела или антитела к CD38, может содержать по меньшей мере одну замену в Fc-области, которая снижает связывание перенаправляющих Т-клетки терапевтических средств с активирующим рецептором Fcγ (FcγR) и/или уменьшает эффекторные функции Fc, такие как связывание C1q, комплемент-зависимую цитотоксичность (CDC), антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC) или фагоцитоз (ADCP).

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

L234A/L235A/G237A/P238S/H268A/A330S/P331S в IgG1,
S228P/F234A/L235A/G237A/P238S в IgG4 и S228P/F234A/L235A/G236-
делеция/G237A/P238S в IgG4.

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

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

Пример IgG1 дикого типа содержит аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 103.

SEQ ID NO: 103:

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP
APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF
LYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Пример IgG4 дикого типа содержит аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 104.

SEQ ID NO: 104:

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVNHNKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFL
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP
SQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV
DKSRWQEGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

«Антителозависимая клеточная цитотоксичность», «антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность» или «ADCC» представляет собой механизм индукции гибели клеток, который зависит от взаимодействия покрытых антителами клеток-мишеней с эффекторными клетками, обладающими литической активностью, например естественными клетками-киллерами (NK), моноцитами, макрофагами и нейтрофилами, посредством гамма-рецепторов Fc (FcγR), экспрессирующихся на эффекторных клетках. Например, NK-клетки экспрессируют FcγRIIIa, тогда как моноциты экспрессируют FcγRI, FcγRII и FcγRIIIa. ADCC-активность антител можно оценить с помощью анализа *in vitro* с использованием клеток, экспрессирующих белок, с которым связывается антитело, в качестве клеток-мишеней и NK-клеток в качестве эффекторных клеток. Цитолиз можно обнаруживать по высвобождению метки (например, радиоактивных субстратов, флуоресцентных красителей или природных внутриклеточных белков) из лизированных клеток. В примере анализа клетки-мишени применяли в соотношении 1 клетка-мишень на 4 эффекторные клетки. Клетки-мишени предварительно маркируют BATDA и объединяют с эффекторными клетками и исследуемым антителом.

Пробы инкубируют в течение 2 часов и измеряют лизис клеток путем измерения высвобождения BATDA в супернатант. Данные нормализуют по максимальной цитотоксичности с 0,67% Triton X-100 (Sigma Aldrich) и минимальному контролю, который определяют по высвобождению BATDA из клеток-мишеней в отсутствие любого антитела.

«Антителозависимый клеточный фагоцитоз» (ADCP) относится к механизму уничтожения покрытых антителами клеток-мишеней путем интернализации фагоцитарными клетками, такими как макрофаги или дендритные клетки. ADCP можно оценить с помощью моноцитарных макрофагов в качестве эффекторных клеток и клеток, экспрессирующих белок, с которым связывается антитело, в качестве клеток-мишеней, также сконструированных с возможностью экспрессии GFP или другой меченой молекулы. В примере анализа соотношение эффекторных клеток и клеток-мишеней может составлять, например, 4 : 1. Эффекторные клетки можно инкубировать с клетками-мишенями в течение 4 часов с антителом по изобретению или без него. После инкубации клетки можно отделять с помощью аккутазы. Идентификацию макрофагов можно проводить с помощью антител к CD11b и к CD14, связанных с флуоресцентной меткой, а процентное значение фагоцитоза можно определять на основании % флуоресцентного GFP в макрофагах CD11⁺CD14⁺ с помощью стандартных способов.

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

Связывание антитела с FcγR или FcRn можно оценивать с использованием проточной цитометрии на клетках, сконструированных для экспрессии каждого из рецепторов. В примере анализа связывания в 96-луночный планшет высевают 2×10^5 клеток на лунку и блокируют буферным раствором для окрашивания с бычьим сывороточным альбумином (БСА) (BD Biosciences, г. Сан-Хосе, США) в течение 30 мин при 4 °C. Клетки инкубируют с исследуемым антителом на льду в течение 1,5 ч при 4 °C. После двукратного промывания буферным раствором для окрашивания BSA клетки

инкубируют с меченым R-фикоэритрином (R-PE) вторичным антителом к человеческому IgG (Jackson Immunoresearch Laboratories) в течение 45 мин при 4 °C. Клетки дважды промывают в буферном растворе для окрашивания, после чего повторно суспендируют в 150 мкл буферного раствора для окрашивания, содержащего разведенный в соотношении 1 : 200 краситель DRAQ7 для живых/мертвых клеток (Cell Signaling Technology, г. Данверс, США). Сигналы PE и DRAQ7 от окрашенных клеток определяют с помощью проточного цитометра Miltenyi_MACSQuant (Miltenyi Biotec, г. Оберн, США) с использованием, соответственно, каналов B2 и B4. Живые клетки стробируют по исключению DRAQ7, а средние геометрические значения сигналов флуоресценции определяют для сбора по меньшей мере 10 000 случаев живых клеток. Для анализа используют программное обеспечение FlowJo (Tree Star). Данные наносят на график как логарифм концентрации антител в зависимости от средних значений сигналов флуоресценции. Проводят нелинейный регрессионный анализ.

Химерные антигенные рецепторы (CAR)

Химерные антигенные рецепторы (Car) представляют собой рецепторы, сконструированные методами геной инженерии. Эти сконструированные рецепторы могут быть легко вставлены в иммунные клетки, включая Т-клетки, и экспрессированы ими в соответствии с методиками, известными в данной области. С помощью CAR один рецептор может быть запрограммирован как на распознавание специфического антигена, так и на активацию иммунной клетки для атаки и разрушения клетки, несущей этот антиген, при связывании с этим антигеном. Если эти антигены существуют на опухолевых клетках, иммунная клетка, которая экспрессирует CAR, может нацеливаться на опухолевую клетку и уничтожать ее.

CAR, как правило, содержит внеклеточный домен, который связывается с антигеном (например, неоантигеном предстательной железы), необязательный линкер, трансмембранный домен и цитозольный домен, содержащий костимулирующий домен и/или сигнальный домен.

Внеклеточный домен в составе CAR может содержать любой полипептид, который связывается с нужным антигеном (например, неоантигеном предстательной железы). Внеклеточный домен может содержать scFv, часть антитела или альтернативную каркасную молекулу. CAR также могут быть сконструированы с возможностью связывания с двумя или более нужными антигенами, которые могут быть расположены в тандеме и разделены линкерными последовательностями. Например, одно или более доменных антител, антител scFv, llama VHH или других фрагментов антител, содержащих только VH, могут быть расположены в тандеме посредством линкера для обеспечения биспецифичности или мультиспецифичности к CAR.

Трансмембранный домен CAR может быть получен из трансмембранного домена CD8, альфа-, бета- или дзета-цепи Т-клеточного рецептора, CD28, CD3-эпсилон, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, KIRDS2, OX40, CD2, CD27, LFA-1 (CD11a, CD18), ICOS (CD278), 4-1 BB (CD137),

4-1 BBL, GITR, CD40, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRFI), CD160, CD19, IL2R-бета, IL2R-гамма, IL7R α , ITGA1, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CDI Id, ITGAE, CD103, ITGAL, CDI Ia, LFA-1, ITGAM, CDI Ib, ITGAX, CDI Ic, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), SLAMF6 (NTB-A, Lyl08), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46, NKG2D и/или NKG2C.

Внутриклеточный костимулирующий домен CAR может быть получен из внутриклеточных доменов одной или более костимулирующих молекул. Костимулирующие молекулы хорошо известны как молекулы клеточной поверхности, отличные от антигенных рецепторов или Fc-рецепторов, которые обеспечивают второй сигнал, необходимый для эффективной активации и функционирования Т-лимфоцитов при связывании с антигеном. Примерами костимулирующих доменов, которые можно использовать в CAR, являются внутриклеточные домены 4-1BB, CD2, CD7, CD27, CD28, CD30, CD40, CD54 (ICAM), CD83, CD134 (OX40), CD150 (SLAMF1), CD152 (CTLA4), CD223 (LAG3), CD270 (HVEM), CD278 (ICOS), DAP10, LAT, NKD2C SLP76, TRIM и ZAP70.

Внутриклеточный сигнальный домен CAR может быть получен из сигнальных доменов рецепторов, например рецепторов $\text{O}3\zeta$, CD3 ϵ , CD22, CD79a, CD66d или CD39. «Внутриклеточный сигнальный домен» относится к части полипептида CAR, которая участвует в передаче сообщения об эффективном связывании CAR с целевым антигеном во внутреннюю часть иммунной эффекторной клетки для запуска функции эффекторной клетки, например, активации, выработки цитокинов, пролиферации и цитотоксической активности, включая высвобождение цитотоксических факторов в клетку-мишень, связанную с CAR, или других клеточных ответов, запускаемых после связывания антигена с внеклеточным доменом CAR.

Необязательный линкер CAR, расположенный между внеклеточным доменом и трансмембранным доменом, может представлять собой полипептид длиной от около 2 до около 100 аминокислот. Линкер может включать в себя гибкие остатки, такие как глицин и серин, или состоять из них, так что смежные домены белка могут свободно перемещаться относительно друг друга. Можно применять более длинные линкеры, если желательно обеспечить, чтобы два смежных домена не создавали стерических помех друг для друга. Линкеры могут быть расщепляемыми или нерасщепляемыми. Примеры расщепляемых линкеров включают линкеры 2A (например, T2A), 2A-подобные линкеры или их функциональные эквиваленты, а также их комбинации. Линкер также может быть получен из шарнирной области или части шарнирной области любого иммуноглобулина.

Примерами CAR, которые могут быть использованы, являются, например, CAR, содержащий внеклеточный домен, который связывается с неоантигеном предстательной железы по изобретению, трансмембранный домен CD8 и сигнальный домен CD3 ζ . Другие

примеры CAR содержат внеклеточный домен, который связывается с неоантигеном предстательной железы по изобретению, трансмембранный домен CD8 или CD28, костимулирующий домен CD28, 41BB или OX40 и сигнальный домен CD3 ζ .

CAR получают с помощью стандартных методов молекулярной биологии. Внеклеточный домен, который связывается с нужным антигеном, может быть получен из антител или их антигенсвязывающих фрагментов, полученных с использованием технологий, описанных в настоящем документе.

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

Дополнительные варианты осуществления изобретения

Ниже представлены определенные дополнительные варианты осуществления изобретения в соответствии с раскрытиями, представленными в других разделах настоящего документа. Элементы из вариантов осуществления изобретения, изложенных выше, описанные как связанные с изобретением, раскрытым в настоящем документе, также относятся ко всем и каждому из этих дополнительно пронумерованных вариантов осуществления.

Вариант осуществления 1. Антитело анти-CD38 для использования при лечении субъекта, имеющего рак, в комбинации с перенаправляющим Т-клетки терапевтическим средством.

Вариант осуществления 2. Антитело к CD38 для применения в целях повышения эффективности перенаправляющего Т-клетки терапевтического средства у субъекта, имеющего рак.

Вариант осуществления 3. Применение антитела к CD38 для получения лекарственного средства или фармацевтической композиции для лечения пациента, имеющего рак, в комбинации с перенаправляющим Т-клетки терапевтическим средством.

Вариант осуществления 4. Применение антитела к CD38 в комбинации с перенаправляющим Т-клетки терапевтическим средством, отличающееся тем, что оно служит для получения комбинации, пригодной для лечения субъекта, имеющего рак, если это требуется пациенту.

Вариант осуществления 5. Антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 1-4, в котором антитело к CD38 вводят перед введением перенаправляющего Т-клетки терапевтического средства.

Вариант осуществления 6. Антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 1-5, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство связывает BCMA, GPRC5D, CD33, CD123, CD19, PSMA, TMEFF2 или CD20.

Вариант осуществления 7. Антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 1-6, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство связывает CD3, CD3-эпсилон (CD3 ϵ), CD8, K12L4, NKG2E,

NKG2D, NKG2F, BTNL3, CD186, BTNL8, PD-1, CD195 или NKG2C.

Вариант осуществления 8. Антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 1-7, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство содержит CD3-связывающий домен, содержащий

определяющую комплементарность область тяжелой цепи 1 (HCDR1) с SEQ ID NO: 33, HCDR2 с SEQ ID NO: 34, HCDR3 с SEQ ID NO: 35, определяющую комплементарность область легкой цепи 1 (LCDR1) с SEQ ID NO: 36, LCDR2 с SEQ ID NO: 37 и LCDR3 с SEQ ID NO: 38;

вариабельную область тяжелой цепи (VH) с SEQ ID NO: 39 и вариабельную область легкой цепи (VL) с SEQ ID NO: 40;

HCDR1 с SEQ ID NO: 74, HCDR2 с SEQ ID NO: 75, HCDR3 с SEQ ID NO: 76, LCDR1 с SEQ ID NO: 77, LCDR2 с SEQ ID NO: 78 и LCDR3 с SEQ ID NO: 79;

VH с SEQ ID NO: 80 и VL с SEQ ID NO: 81;

HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 CD3-связывающего домена с SEQ ID NO: 53; или

VH и VL CD3-связывающего домена с SEQ ID NO: 53.

Вариант осуществления 9. Антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 1-8, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство содержит

BCMA-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 23, HCDR2 с SEQ ID NO: 24, HCDR3 с SEQ ID NO: 25, LCDR1 с SEQ ID NO: 26, LCDR2 с SEQ ID NO: 27 и LCDR3 с SEQ ID NO: 28, и CD3-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 33, HCDR2 с SEQ ID NO: 34, HCDR3 с SEQ ID NO: 35, LCDR1 с SEQ ID NO: 36, LCDR2 с SEQ ID NO: 37 и LCDR3 с SEQ ID NO: 38; и/или

BCMA-связывающий домен, содержащий VH с SEQ ID NO: 29 и VL SEQ ID NO: 30, и CD3-связывающий домен, содержащий VH с SEQ ID NO: 39 и VL с SEQ ID NO: 40.

Вариант осуществления 10. Антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 1-9, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство содержит первую тяжелую цепь (HC1) с SEQ ID NO: 31, первую легкую цепь (LC1) с SEQ ID NO: 32, вторую тяжелую цепь (HC2) с SEQ ID NO: 41 и вторую легкую цепь (LC2) с SEQ ID NO: 42.

Вариант осуществления 11. Антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 1-10, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство содержит

GPRC5D-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 43, HCDR2 с SEQ ID NO: 44, HCDR3 с SEQ ID NO: 45, LCDR1 с SEQ ID NO: 46, LCDR2 с SEQ ID NO: 47 и LCDR3 с SEQ ID NO: 48, и CD3-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 33, HCDR2 с SEQ ID NO: 34, HCDR3 с SEQ ID NO: 35, LCDR1 с SEQ ID NO: 36, LCDR2 с SEQ ID NO: 37 и LCDR3 с SEQ ID NO: 38; и/или

GPRC5D-связывающий домен, содержащий VH с SEQ ID NO: 49 и VL с SEQ ID

NO: 50, и CD3-связывающий домен, содержащий VH с SEQ ID NO: 39 и VL с SEQ ID NO: 40.

Вариант осуществления 12. Антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 1-11, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство содержит HC1 с SEQ ID NO: 51, LC1 с SEQ ID NO: 52, HC2 с SEQ ID NO: 41, и LC2 с SEQ ID NO: 42.

Вариант осуществления 13. Антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 1-12, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство содержит

CD33-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 84, HCDR2 с SEQ ID NO: 85, HCDR3 с SEQ ID NO: 86, LCDR1 с SEQ ID NO: 87, LCDR2 с SEQ ID NO: 88 и LCDR3 с SEQ ID NO: 89, и CD3-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 74, HCDR2 с SEQ ID NO: 75, HCDR3 с SEQ ID NO: 76, LCDR1 с SEQ ID NO: 77, LCDR2 с SEQ ID NO: 78 и LCDR3 с SEQ ID NO: 79; и/или

CD33-связывающий домен, содержащий VH с SEQ ID NO: 90 и VL с SEQ ID NO: 91, и CD3-связывающий домен, содержащий VH с SEQ ID NO: 80 и VL с SEQ ID NO: 81.

Вариант осуществления 14. Антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 1-13, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство содержит HC1 с SEQ ID NO: 92, LC1 с SEQ ID NO: 93, HC2 с SEQ ID NO: 82 и LC2 с SEQ ID NO: 83.

Вариант осуществления 15. Антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 1-14, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство содержит

CD123-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 94, HCDR2 с SEQ ID NO: 95, HCDR3 с SEQ ID NO: 96, LCDR1 с SEQ ID NO: 9, LCDR2 с SEQ ID NO: 10, и LCDR3 с SEQ ID NO: 59, и CD3-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 33, HCDR2 с SEQ ID NO: 34, HCDR3 с SEQ ID NO: 35, LCDR1 с SEQ ID NO: 36, LCDR2 с SEQ ID NO: 37 и LCDR3 с SEQ ID NO: 38; и/или

CD123-связывающий домен, содержащий VH с SEQ ID NO: 100 и VL с SEQ ID NO: 61, и CD3-связывающий домен, содержащий VH с SEQ ID NO: 39 и VL с SEQ ID NO: 40.

Вариант осуществления 16. Антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 1-15, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство содержит HC1 с SEQ ID NO: 102, LC1 с SEQ ID NO: 63, HC2 с SEQ ID NO: 41 и LC2 с SEQ ID NO: 42.

Вариант осуществления 17. Антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 1-16, в котором кортикостероидом является дексаметазон.

CD19-связывающий домен, содержащий HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 CD19-связывающего домена с SEQ ID NO: 53, и CD3-связывающий домен, содержащий HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 CD3-связывающего

домена с SEQ ID NO 53; и/или

аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 53.

Вариант осуществления 18. Антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 1-17, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство содержит

PSMA-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 54, HCDR2 с SEQ ID NO: 55, HCDR3 с SEQ ID NO: 56, LCDR1 с SEQ ID NO: 9, LCDR2 с SEQ ID NO: 10 и LCDR3 с SEQ ID NO: 59, и CD3-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 33, HCDR2 с SEQ ID NO: 34, HCDR3 с SEQ ID NO: 35, LCDR1 с SEQ ID NO: 36, LCDR2 с SEQ ID NO: 37 и LCDR3 с SEQ ID NO: 38; и/или

PSMA-связывающий домен, содержащий VH с SEQ ID NO: 60 и VL с SEQ ID NO: 61, и CD3-связывающий домен, содержащий VH с SEQ ID NO: 39 и VL с SEQ ID NO: 40.

Вариант осуществления 19. Антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 1-18, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство содержит HC1 с SEQ ID NO: 62, LC1 с SEQ ID NO: 63, HC2 с SEQ ID NO: 41 и LC2 с SEQ ID NO: 42.

Вариант осуществления 20. Антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 1-19, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство содержит

TMEFF2-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 64, HCDR2 с SEQ ID NO: 65, HCDR3 с SEQ ID NO: 66, LCDR1 с SEQ ID NO: 67, LCDR2 с SEQ ID NO: 68 и LCDR3 с SEQ ID NO: 69, и CD3-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 74, HCDR2 с SEQ ID NO: 75, HCDR3 с SEQ ID NO: 76, LCDR1 с SEQ ID NO: 77, LCDR2 с SEQ ID NO: 78 и LCDR3 с SEQ ID NO: 79; и/или

TMEFF2-связывающий домен, содержащий VH с SEQ ID NO: 70 и VL с SEQ ID NO: 71, и CD3-связывающий домен, содержащий VH с SEQ ID NO: 80 и VL с SEQ ID NO: 81.

Вариант осуществления 21. Антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 1-20, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство содержит HC1 с SEQ ID NO: 72, LC1 с SEQ ID NO: 73, HC2 с SEQ ID NO: 82 и LC2 с SEQ ID NO: 83.

Вариант осуществления 22. Антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 1-21, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство представляет собой мультиспецифическое антитело, химерный антигенный рецептор (CAR) или Т-клетку, содержащую CAR.

Вариант осуществления 23. Антитело к CD38 для применения согласно варианту осуществления 22, в котором мультиспецифическое антитело представляет собой изотип IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

Вариант осуществления 24. Антитело к CD38 для применения согласно варианту осуществления 22 или 23, в котором мультиспецифическое антитело содержит одну или

более замен в Fc-области, которые уменьшают связывание мультиспецифического антитела с Fcγ-рецептором (FcγR).

Вариант осуществления 25. Антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 22-24, в котором одну или более замен в Fc-области выбирают из группы, состоящей из F234A/L235A на IgG4, L234A/L235A на IgG1, V234A/G237A/ P238S/H268A/V309L/A330S/P331S на IgG2, F234A/L235A на IgG4, S228P/F234A/ L235A на IgG4, N297A на всех изотипах Ig, V234A/G237A на IgG2, K214T/E233P/ L234V/L235A/G236-делеции/A327G/P331A/D365E/L358M на IgG1, H268Q/V309L/A330S/P331S на IgG2, S267E/L328F на IgG1, L234F/L235E/D265A на IgG1, L234A/L235A/G237A/P238S/H268A/A330S/P331S на IgG1, S228P/F234A/L235A/G237A/P238S на IgG4 и S228P/F234A/L235A/G236-делеции/G237A/P238S на IgG4, причем нумерация остатков соответствует каталогу ЕС.

Вариант осуществления 26. Антитело к CD38 для применения согласно варианту осуществления 25, в котором мультиспецифическое антитело дополнительно содержит замену S228P.

Вариант осуществления 27. Антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 22-26, в котором мультиспецифическое антитело содержит одну или более асимметричных замен в первом домене CH3, или во втором домене CH3, или как в первом домене CH3, так и во втором домене CH3.

Вариант осуществления 28. Антитело к CD38 для применения согласно варианту осуществления 27, в котором одна или более асимметричных замен выбраны из группы, состоящей из F450 L/K409R, дикого типа/F409L_R409K, T366Y/F405A, T366W/F405W, F405W/Y407A, T394W/Y407T, T394S/Y407A, T366W/T394S, F405W/T394S и T366W/T366S_L368A_Y407V, L351Y_F405A_Y407V/T394W, T366I_K392M_T394W/F405A_Y407V, T366L_K392M_T394W/F405A_Y407V, L351Y_Y407A/T366A_K409F, L351Y_Y407A/T366V_K409F, Y407A/T366A_K409F и T350V_L351Y_F405A_Y407V/T350V_T366L_K392L_T394W.

Вариант осуществления 29. Антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 1-28, в котором у субъекта впервые выявленный рак.

Вариант осуществления 30. Антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 1-29, в котором у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению предшествующим противораковым терапевтическим средством.

Вариант осуществления 31. Антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 1-30, в котором рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль или солидную опухоль.

Вариант осуществления 32. Антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 1-31, в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой множественную миелому, вялотекущую множественную миелому, моноклональную гаммапатию неясного генеза (МГНГ), острый лимфобластный

лейкоз (ОЛЛ), диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), лимфому Беркитта (ЛБ), фолликулярную лимфому (ФЛ), мантийноклеточную лимфому (МКЛ), макроглобулинемию Вальденстрема, плазмочитарный лейкоз, амилоидоз легкой цепи (АЛЦ), В-клеточный лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), миелодиспластический синдром (МДС), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), злокачественную В-клеточную опухоль, хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), лейкоз ворсистых клеток (ЛВК), бластную плазмочитоидную дендритноклеточную опухоль, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, В-клеточную лимфому маргинальной зоны (ЛМЗ) или лимфому лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT), анапластическую крупноклеточную лимфому (АККЛ), лейкоз или лимфому.

Вариант осуществления 33. Антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 1-32, в котором множественная миелома представляет собой впервые выявленную множественную миелому.

Вариант осуществления 34. Антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 1-32, в котором множественная миелома представляет собой рецидивирующую или рефрактерную множественную миелому.

Вариант осуществления 35. Антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 1-34, в котором множественная миелома представляет собой впервые выявленную множественную миелому.

Вариант осуществления 36. Антитело к CD38 для применения согласно варианту осуществления 35, в котором субъект с множественной миеломой высокого риска имеет одну или более хромосомных аномалий, содержащих:

t(4;14)(p16;q32);

t(14;16)(q32;q23);

del17p;

1qAmp;

t(4;14)(p16;q32) и t(14;16)(q32;q23);

t(4;14)(p16;q32) и del17p;

t(14;16)(q32;q23) и del17p; или

t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23) и del17p или любую их комбинацию.

Вариант осуществления 37. Антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 1-36, в котором множественная миелома рецидивирует или рефрактерна к лечению антителом к CD38, леналиномидом, бортезомибом, помалидомидом, карфилзомибом, элтозумабом, иксазомибом, мелфаланом или талидомидом или любой их комбинацией.

Вариант осуществления 38. Антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 1-37, в котором солидная опухоль представляет собой рак предстательной железы, рак легкого, рак печени, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак яичника, рак эндометрия, рак поджелудочной железы,

меланому, глиобластома, рак пищевода, рак поджелудочно-кишечного тракта, рак желудка, почечную карциному, рак толстой кишки, рак мочевого пузыря, карциному шейки матки, меланому, гепатоцеллюлярную карциному, почечно-клеточную карциному, уротелиальную карциному, рак головы и шеи, глиому или глиобластома.

Вариант осуществления 39. Антитело к CD38 для применения согласно варианту осуществления 38, в котором рак предстательной железы представляет собой рецидивирующий, рефрактерный, злокачественный или кастрационно-резистентный рак предстательной железы или любую их комбинацию.

Вариант осуществления 40. Антитело к CD38 для применения согласно варианту осуществления 32, в котором ОМЛ представляет собой ОМЛ с по меньшей мере одной генетической аномалией, ОМЛ с мультилинейной дисплазией, связанный с лечением ОМЛ, недифференцированный ОМЛ, ОМЛ с минимальным созреванием, ОМЛ с созреванием, острый миеломоноцитарный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, острый эритроидный лейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, острый базофильный лейкоз, острый панмиелоз с фиброзом или миелоидную саркому.

Вариант осуществления 41. Антитело к CD38 для применения согласно варианту осуществления 40, в котором по меньшей мере одна генетическая аномалия представляет собой транслокацию между хромосомами 8 и 21, транслокацию или инверсию в хромосоме 16, транслокацию между хромосомами 15 и 17, изменения в хромосоме 11 или мутацию связанной с FMS тирозинкиназы-3 (FLT3), нуклеофосмина (NPM1), изоцитратдегидрогеназы-1 (IDH1), изоцитратдегидрогеназы-2 (IDH2), ДНК-(цитозин-5)-метилтрансферазы-3 (DNMT3A), CCAAT/энхансер-связывающего белка-альфа (CEBPA), вспомогательного фактора-1 U2 малой ядерной РНК (U2AF1), энхансера белка Zeste 2 субъединицы ингибиторного комплекса-2 polycomb (EZH2), структурного сохранения хромосом 1A (SMC1A) или структурного сохранения хромосом 3 (SMC3).

Вариант осуществления 42. Антитело к CD38 для применения согласно варианту осуществления 41, в котором по меньшей мере одна генетическая аномалия представляет собой транслокацию t(8; 21)(q22; q22), инверсию inv(16)(p13; q22), транслокацию t(16; 16)(p13; q22), транслокацию t(15; 17)(q22; q12), мутацию FLT3-ITD, мутации R132H или R100Q/R104V/F108L/R119Q/I130V в IDH1 или мутации R140Q или R172 в IDH2.

Вариант осуществления 43. Антитело к CD38 для применения согласно варианту осуществления 32, в котором ОЛЛ представляет собой ОЛЛ В-клеточной линии, ОЛЛ Т-клеточной линии, ОЛЛ у взрослых или ОЛЛ у детей.

Вариант осуществления 44. Антитело к CD38 для применения согласно варианту осуществления 43, в котором субъект с ОЛЛ имеет филадельфийскую хромосому или является резистентным либо приобрел резистентность к лечению ингибитором BCR-ABL-киназы.

Вариант осуществления 45. Антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 1-44, в котором антитело к CD38 содержит HCDR1 с SEQ ID NO: 6, HCDR2 с SEQ ID NO: 7, HCDR3 с SEQ ID NO: 8, LCDR1 с SEQ ID NO: 9,

LCDR2 с SEQ ID NO: 10 и LCDR3 с SEQ ID NO: 11.

Вариант осуществления 46. Антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 1-45, в котором антитело к CD38 содержит VH с SEQ ID NO: 4 и VL с SEQ ID NO: 5.

Вариант осуществления 47. Антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 1-46, в котором антитело к CD38 представляет собой изотип IgG1.

Вариант осуществления 48. Антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 1-47, в котором антитело к CD38 содержит HC с SEQ ID NO: 12 и LC с SEQ ID NO: 13.

Вариант осуществления 49. Антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 1-44, в котором антитело к CD38 содержит

VH с SEQ ID NO: 14 и VL с SEQ ID NO: 15;

VH с SEQ ID NO: 16 и VL с SEQ ID NO: 17;

VH с SEQ ID NO: 18 и VL с SEQ ID NO: 19; или

VH с SEQ ID NO: 20 и VL с SEQ ID NO: 21.

Вариант осуществления 50. Антитело к CD38 для применения согласно варианту осуществления 49, в котором антитело к CD38 представляет собой изотип IgG1.

Вариант осуществления 51. Антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 1-50, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство представляет собой биспецифическое антитело BCMAxCD3, биспецифическое антитело GPRC5DxCD3, биспецифическое антитело CD33xCD3, биспецифическое антитело CD19xCD3, биспецифическое антитело CD123xCD3, биспецифическое антитело PSMAxCD3 или биспецифическое антитело TMEFF2xCD3.

Вариант осуществления 52. Антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 1-51, дополнительно включающему введение субъекту одного или более противораковых терапевтических средств.

Вариант осуществления 53. Антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 1-52, в котором один или более методов лечения рака выбирают из группы, состоящей из трансплантации аутогенных стволовых клеток (ASCT), лучевой терапии, хирургического вмешательства, химиотерапевтического препарата, иммуномодулятора и средства для таргетной противораковой терапии.

Вариант осуществления 54. Антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 1-53, в котором один или более методов лечения рака выбирают из группы, состоящей из леналидомида, талидомида, помалидомида, бортезомиба, карфилзомиба, элтозумаба, иксазомиба, мелфалана, дексаметазона, винкристина, циклофосфида, гидроксиданурубицина, преднизона, ритуксимаба, иматиниба, дазатиниба, нилотиниба, босутиниба, понатиниба, бафетиниба, саракатиниба, тозасертиба или данусертиба, цитарабина, даунорубицина, идарубицина, митоксантрона, гидроксимочевина, децитабина, кладрибина, флударабина, топотекана, этопозид-6-

тиогуанина, кортикостероида, метотрексата, 6-меркаптопурина, азациитидина, триоксида мышьяка и полностью транс-ретиноевой кислоты или любых их комбинаций.

Вариант осуществления 55. Антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 1-54, в котором антитело к CD38 вводят в дозе от около 8 мг/кг до около 16 мг/кг.

Вариант осуществления 56. Антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 1-55, в котором антитело к CD38 вводят или предоставляют для введения в фармацевтической композиции, содержащей от около 20 мг/мл до около 120 мг/мл антитела к CD38 в около 25 мМ уксусной кислоты, около 60 мМ хлорида натрия, около 140 мМ маннита и около 0,04% масс./об. полисорбата-20 (PS-20); при pH около 5,5.

Вариант осуществления 57. Антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 1-53, в котором антитело к CD38 вводят или предоставляют для введения в фармацевтической композиции, содержащей от около 1800 мг антитела к CD38 и около 30 000 Ед гHuPH20.

Вариант осуществления 58. Антитело к CD38 для применения согласно варианту осуществления 57, в котором антитело к CD38 вводят или предоставляют для введения в фармацевтической композиции, содержащей около 120 мг/мл антитела к CD38 и около 2000 Ед/мл гHuPH20.

Вариант осуществления 59. Антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 57-58, в котором антитело к CD38 вводят или предоставляют для введения в фармацевтической композиции, содержащей

- от около 5 мМ до около 15 мМ гистидина;
- от около 100 мМ до около 300 мМ сорбита;
- от около 0,01% масс./об. до около 0,04% масс./об. PS-20; и
- от около 1 мг/мл до около 2 мг/мл метионина, при pH около 5,5-5,6.

Вариант осуществления 60. Антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 57-59, в котором антитело к CD38 вводят или предоставляют для введения в фармацевтической композиции, содержащей

- около 1800 мг антитела к CD38;
- около 30 000 Ед гHuPH20;
- около 10 мМ гистидина;
- около 300 мМ сорбита;
- около 0,04% (масс./об.) PS-20; и
- около 1 мг/мл метионина, при pH около 5,6.

Вариант осуществления 61. Антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 57-60, в котором антитело к CD38 вводят или предоставляют для введения в фармацевтической композиции, содержащей

- около 120 мг/мл антитела к CD38;
- около 2000 Ед/мл гHuPH20;

около 10 мМ гистидина;
около 300 мМ сорбита;
около 0,04% (масс./об.) PS-20; и
около 1 мг/мл метионина, при pH около 5,6.

Вариант осуществления 62. Биспецифическое антитело BCMAxCD3 для применения в лечении субъекта, имеющего рак, в комбинации с антителом к CD38.

Вариант осуществления 63. Биспецифическое антитело BCMAxCD3 для применения согласно варианту осуществления 62, в котором субъект получал лечение антителом к CD38 перед введением биспецифического антитела BCMAxCD3.

Вариант осуществления 64. Биспецифическое антитело BCMAxCD3 для применения согласно варианту осуществления 62 или 63, в котором биспецифическое антитело BCMAxCD3 содержит BCMA-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 23, HCDR2 с SEQ ID NO: 24, HCDR3 с SEQ ID NO: 25, LCDR1 с SEQ ID NO: 26, LCDR2 с SEQ ID NO: 27 и LCDR3 с SEQ ID NO: 28, и CD3-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 33, HCDR2 с SEQ ID NO: 34, HCDR3 с SEQ ID NO: 35, LCDR1 с SEQ ID NO: 36, LCDR2 с SEQ ID NO: 37 и LCDR3 с SEQ ID NO: 38.

Вариант осуществления 65. Биспецифическое антитело BCMAxCD3 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 62-64, в котором BCMA-связывающий домен содержит VH с SEQ ID NO: 29 и VL SEQ ID NO: 30 и CD3-связывающий домен содержит VH с SEQ ID NO: 39 и VL с SEQ ID NO: 40.

Вариант осуществления 66. Биспецифическое антитело BCMAxCD3 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 62-65, в котором биспецифическое антитело BCMAxCD3 представляет собой изотип IgG4 и содержит фенилаланин в положении 405 и аргинин в положении 409 в HC1, а также лейцин в положении 405 и лизин в положении 409 в HC2, причем нумерация остатков соответствует каталогу ЕС.

Вариант осуществления 67. Биспецифическое антитело BCMAxCD3 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 62-66, в котором биспецифическое антитело BCMAxCD3 дополнительно содержит пролин в положении 228, аланин в положении 234 и аланин в положении 235 как в HC1, так и в HC2.

Вариант осуществления 68. Биспецифическое антитело BCMAxCD3 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 62-67, в котором биспецифическое антитело BCMAxCD3 содержит HC1 с SEQ ID NO: 31, LC1 с SEQ ID NO: 32, HC2 с SEQ ID NO: 41 и LC2 с SEQ ID NO: 42.

Вариант осуществления 69. Биспецифическое антитело BCMAxCD3 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 62-68, в котором рак представляет собой рак с экспрессией BCMA.

Вариант осуществления 70. Биспецифическое антитело BCMAxCD3 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 62-69, в котором рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль.

Вариант осуществления 71. Биспецифическое антитело BCMAxCD3 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 62-70, в котором у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению антителом к CD38, леналиномидом, бортезомибом, помалидомидом, карфилзомибом, элтозумабом, иксазомибом, мелфаланом или талидомидом или любой их комбинацией.

Вариант осуществления 72. Биспецифическое антитело к BCMAxCD3 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 62-71, в котором у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению антителом к CD38.

Вариант осуществления 73. Биспецифическое антитело BCMAxCD3 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 62-72, в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой множественную миелому, миелому, DLBCL, ХЛЛ, гипергаммаглобулинемию Вальденстрема или неходжкинскую лимфому.

Вариант осуществления 74. Биспецифическое антитело BCMAxCD3 для применения согласно варианту осуществления 73, в котором множественная миелома представляет собой впервые выявленную множественную миелому.

Вариант осуществления 75. Биспецифическое антитело BCMAxCD3 для применения согласно варианту осуществления 74, в котором множественная миелома представляет собой рецидивирующую или рефрактерную множественную миелому.

Вариант осуществления 76. Биспецифическое антитело BCMAxCD3 для применения согласно варианту осуществления 74, в котором множественная миелома представляет собой множественную миелому высокого риска.

Вариант осуществления 77. Биспецифическое антитело BCMAxCD3 для применения согласно варианту осуществления 76, в котором субъект с множественной миеломой высокого риска имеет одну или более хромосомных аномалий, содержащих:

t(4;14)(p16;q32);

t(14;16)(q32;q23);

del17p;

1qAmp;

t(4;14)(p16;q32) и t(14;16)(q32;q23);

t(4;14)(p16;q32) и del17p;

t(14;16)(q32;q23) и del17p; или

t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23) и del17p или любую их комбинацию.

Вариант осуществления 78. Биспецифическое антитело BCMAxCD3 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 62-77, в котором антитело к CD38 содержит HCDR1 с SEQ ID NO: 6, HCDR2 с SEQ ID NO: 7, HCDR3 с SEQ ID NO: 8, LCDR1 с SEQ ID NO: 9, LCDR2 с SEQ ID NO: 10 и LCDR3 с SEQ ID NO: 11.

Вариант осуществления 79. Биспецифическое антитело BCMAxCD3 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 62-78, в котором

антитело к CD38 содержит VH с SEQ ID NO: 4 и VL с SEQ ID NO: 5.

Вариант осуществления 80. Биспецифическое антитело BCMAxCD3 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 62-79, в котором антитело к CD38 представляет собой изотип IgG1.

Вариант осуществления 81. Биспецифическое антитело BCMAxCD3 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 62-80, в котором антитело к CD38 содержит HC с SEQ ID NO: 12 и LC с SEQ ID NO: 13.

Вариант осуществления 82. Биспецифическое антитело BCMAxCD3 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 62-77, в котором антитело к CD38 содержит

VH с SEQ ID NO: 14 и VL с SEQ ID NO: 15;

VH с SEQ ID NO: 16 и VL с SEQ ID NO: 17;

VH с SEQ ID NO: 18 и VL с SEQ ID NO: 19; или

VH с SEQ ID NO: 20 и VL с SEQ ID NO: 21.

Вариант осуществления 83. Биспецифическое антитело BCMAxCD3 для применения согласно варианту осуществления 82, в котором антитело к CD38 представляет собой изотип IgG1.

Вариант осуществления 84. Биспецифическое антитело BCMAxCD3 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 62-83, в котором антитело к CD38 вводят в дозе от около 8 мг/кг до около 16 мг/кг.

Вариант осуществления 85. Биспецифическое антитело BCMAxCD3 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 62-84, в котором биспецифическое антитело BCMAxCD3 и антитело к CD38 вводят путем внутривенной инъекции.

Вариант осуществления 86. Биспецифическое антитело BCMAxCD3 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 62-84, в котором биспецифическое антитело BCMAxCD3 вводят путем внутривенной инъекции, а антитело к CD38 вводят путем подкожной инъекции.

Вариант осуществления 87. Биспецифическое антитело BCMAxCD3 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 62-86, в котором субъектом является человек.

Вариант осуществления 88. Биспецифическое антитело BCMAxCD3 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 62-87, дополнительно включающему введение субъекту одного или более противораковых терапевтических средств.

Вариант осуществления 89. Биспецифическое антитело BCMAxCD3 для применения согласно варианту осуществления 88, в котором один или более методов лечения рака выбирают из группы, состоящей из трансплантации аутогенных стволовых клеток (ASCT), лучевой терапии, хирургического вмешательства, химиотерапевтического препарата, иммуномодулятора и средства для таргетной противораковой терапии.

Вариант осуществления 90. Биспецифическое антитело ВСМАхCD3 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 88-89, в котором один или более противораковых препаратов выбирают из группы, состоящей из леналидомида, талидомида, помалидомида, бортезомиба, карфилзомиба, элтозумаба, иксазомиба, мелфалана, преднизона или дексаметазона или любой их комбинации.

Вариант осуществления 91. Биспецифическое антитело ВСМАхCD3 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 62-90, в котором антитело к CD38 вводят или предоставляют для введения в фармацевтической композиции, содержащей от около 20 мг/мл до около 120 мг/мл антитела к CD38 в около 25 мМ уксусной кислоты, около 60 мМ хлорида натрия, около 140 мМ маннита и около 0,04% масс./об. полисорбата-20 (PS-20); при pH около 5,5.

Вариант осуществления 92. Биспецифическое антитело ВСМАхCD3 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 62-90, в котором антитело к CD38 вводят или предоставляют для введения в фармацевтической композиции, содержащей около 1800 мг антитела к CD38 и около 30 000 Ед гHuPH20.

Вариант осуществления 93. Биспецифическое антитело ВСМАхCD3 для применения согласно варианту осуществления 92, в котором антитело к CD38 вводят или предоставляют для введения в фармацевтической композиции, содержащей около 120 мг/мл антитела к CD38 и около 2000 Ед/мл гHuPH20.

Вариант осуществления 94. Биспецифическое антитело ВСМАхCD3 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 92-93, в котором антитело к CD38 вводят или предоставляют для введения в фармацевтической композиции, содержащей

- от около 5 мМ до около 15 мМ гистидина;
- от около 100 мМ до около 300 мМ сорбита;
- от около 0,01% масс./об. до около 0,04% масс./об. PS-20; и
- от около 1 мг/мл до около 2 мг/мл метионина, при pH около 5,5-5,6.

Вариант осуществления 95. Биспецифическое антитело ВСМАхCD3 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 92-94, в котором антитело к CD38 вводят или предоставляют для введения в фармацевтической композиции, содержащей

- около 1800 мг антитела к CD38;
- около 30 000 Ед гHuPH20;
- около 10 мМ гистидина;
- около 300 мМ сорбита;
- около 0,04% (масс./об.) PS-20; и
- около 1 мг/мл метионина, при pH около 5,6.

Вариант осуществления 96. Биспецифическое антитело ВСМАхCD3 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 92-95, в котором антитело к CD38 вводят или предоставляют для введения в фармацевтической

композиции, содержащей

около 120 мг/мл антитела к CD38;

около 2000 Ед/мл гHuPH20;

около 10 мМ гистидина;

около 300 мМ сорбита;

около 0,04% (масс./об.) PS-20; и

около 1 мг/мл метионина, при pH около 5,6.

Вариант осуществления 97. Биспецифическое антитело BCMAxCD3 для применения в лечении субъекта, имеющего рак, причем у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению предшествующим противораковым терапевтическим средством.

Вариант осуществления 98. Биспецифическое антитело BCMAxCD3 для применения согласно варианту осуществления 97, в котором биспецифическое антитело BCMAxCD3 содержит BCMA-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 23, HCDR2 с SEQ ID NO: 24, HCDR3 с SEQ ID NO: 25, LCDR1 с SEQ ID NO: 26, LCDR2 с SEQ ID NO: 27 и LCDR3 с SEQ ID NO: 28, и CD3-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 33, HCDR2 с SEQ ID NO: 34, HCDR3 с SEQ ID NO: 35, LCDR1 с SEQ ID NO: 36, LCDR2 с SEQ ID NO: 37 и LCDR3 с SEQ ID NO: 38.

Вариант осуществления 99. Биспецифическое антитело BCMAxCD3 для применения согласно варианту осуществления 97 или 98, в котором BCMA-связывающий домен содержит VH с SEQ ID NO: 29 и VL с SEQ ID NO: 30 и CD3-связывающий домен содержит VH с SEQ ID NO: 39 и VL с SEQ ID NO: 40.

Вариант осуществления 100. Биспецифическое антитело BCMAxCD3 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 97-99, в котором биспецифическое антитело BCMAxCD3 представляет собой изотип IgG4 и содержит фенилаланин в положении 405 и аргинин в положении 409 в HC1, а также лейцин в положении 405 и лизин в положении 409 в HC2, причем нумерация остатков соответствует каталогу ЕС.

Вариант осуществления 101. Биспецифическое антитело BCMAxCD3 для применения согласно варианту осуществления 100, в котором биспецифическое антитело BCMAxCD3 дополнительно содержит пролин в положении 228, аланин в положении 234 и аланин в положении 235 как в HC1, так и в HC2.

Вариант осуществления 102. Биспецифическое антитело BCMAxCD3 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 97-101, в котором биспецифическое антитело BCMAxCD3 содержит HC1 с SEQ ID NO: 31, LC1 с SEQ ID NO: 32, HC2 с SEQ ID NO: 41 и LC2 с SEQ ID NO: 42.

Вариант осуществления 103. Биспецифическое антитело BCMAxCD3 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 97-102, в котором рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль.

Вариант осуществления 104. Биспецифическое антитело BCMAxCD3 для

применения согласно варианту осуществления 103, в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой множественную миелому.

Вариант осуществления 105. Биспецифическое антитело BCMAxCD3 для применения согласно варианту осуществления 104, в котором множественная миелома представляет собой множественную миелому высокого риска.

Вариант осуществления 106. Биспецифическое антитело BCMAxCD3 для применения согласно варианту осуществления 105, в котором субъект с множественной миеломой высокого риска имеет одну или более хромосомных аномалий, содержащих:

t(4;14)(p16;q32);

t(14;16)(q32;q23);

del17p;

1qAmp;

t(4;14)(p16;q32) и t(14;16)(q32;q23);

t(4;14)(p16;q32) и del17p;

t(14;16)(q32;q23) и del17p; или

t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23) и del17p или любую их комбинацию.

Вариант осуществления 107. Биспецифическое антитело BCMAxCD3 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 97-106, в котором у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению антителом к CD38, леналиномидом, бортезомибом, помалидомидом, карфилзомибом, элтозумабом, иксазомибом, мелфаланом или талидомидом или любой их комбинацией.

Вариант осуществления 108. Биспецифическое антитело к BCMAxCD3 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 97-107, в котором у субъекта наблюдается рецидив при лечении антителом к CD38.

Вариант осуществления 109. Биспецифическое антитело BCMAxCD3 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 97-108, в котором антитело к CD38 содержит HCDR1 с SEQ ID NO: 6, HCDR2 с SEQ ID NO: 7, HCDR3 с SEQ ID NO: 8, LCDR1 с SEQ ID NO: 9, LCDR2 с SEQ ID NO: 10 и LCDR3 с SEQ ID NO: 11.

Вариант осуществления 110. Биспецифическое антитело BCMAxCD3 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 97-109, в котором антитело к CD38 содержит VH с SEQ ID NO: 4 и VL с SEQ ID NO: 5.

Вариант осуществления 111. Биспецифическое антитело BCMAxCD3 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 97-110, в котором антитело к CD38 представляет собой изотип IgG1.

Вариант осуществления 112. Биспецифическое антитело BCMAxCD3 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 97-111, в котором антитело к CD38 содержит HC с SEQ ID NO: 12 и LC с SEQ ID NO: 13.

Вариант осуществления 113. Биспецифическое антитело BCMAxCD3 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 97-108, в котором

антитело к CD38 содержит

VH с SEQ ID NO: 14 и VL с SEQ ID NO: 15;

VH с SEQ ID NO: 16 и VL с SEQ ID NO: 17;

VH с SEQ ID NO: 18 и VL с SEQ ID NO: 19; или

VH с SEQ ID NO: 20 и VL с SEQ ID NO: 21.

Вариант осуществления 114. Биспецифическое антитело BCMAxCD3 для применения согласно варианту осуществления 113, в котором антитело к CD38 представляет собой изотип IgG1.

Вариант осуществления 115. Биспецифическое антитело BCMAxCD3 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 97-114, в котором субъектом является человек.

Вариант осуществления 116. Биспецифическое антитело BCMAxCD3 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 97-115, дополнительно включающему введение субъекту одного или более противораковых терапевтических средств.

Вариант осуществления 117. Биспецифическое антитело BCMAxCD3 для применения согласно варианту осуществления 116, в котором один или более методов лечения рака выбирают из группы, состоящей из трансплантации аутогенных стволовых клеток (ASCT), лучевой терапии, хирургического вмешательства, химиотерапевтического препарата, иммуномодулятора и средства для таргетной противораковой терапии.

Вариант осуществления 118. Биспецифическое антитело BCMAxCD3 для применения согласно варианту осуществления 116, в котором один или более противораковых препаратов выбирают из группы, состоящей из леналидомида, талидомида, помалидомида, бортезомиба, карфилзомиба, элтозумаба, иксазомиба, мелфалана, преднизона или дексаметазона или любой их комбинации.

Вариант осуществления 119. Фармацевтическая композиция, содержащая биспецифическое антитело BCMAxCD3, содержащее BCMA-связывающий домен, содержащий VH с SEQ ID NO: 29 и VL SEQ ID NO: 30, и CD3-связывающий домен, содержащий VH с SEQ ID NO: 39 и VL с SEQ ID NO: 40, и антитело к CD38, содержащее VH с SEQ ID NO: 4 и VL с SEQ ID NO: 5.

Вариант осуществления 120. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 119, в котором биспецифическое антитело BCMAxCD3 содержит HC1 с SEQ ID NO: 31, LC1 с SEQ ID NO: 32, HC2 с SEQ ID NO: 41 и LC2 с SEQ ID NO: 42 и антитело к CD38 содержит HC с SEQ ID NO: 12 и LC с SEQ ID NO: 13.

Вариант осуществления 121. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 119 или 120, которая представляет собой несвязанную комбинацию.

Вариант осуществления 122. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 121, содержащая от около 20 мг/мл до около 120 мг/мл антитела к CD38 в около 25 mM уксусной кислоты, около 60 mM хлорида натрия, около 140 mM маннита и около 0,04% масс./об. полисорбата-20 (PS-20); при pH около 5,5.

Вариант осуществления 123. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 121, содержащая около 1800 мг антитела к CD38 и около 30 000 Ед rHuPH20.

Вариант осуществления 124. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 123, содержащая около 120 мг/мл антитела к CD38 и около 2000 Ед/мл rHuPH20.

Вариант осуществления 125. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 124, дополнительно содержащая один или более эксципиентов.

Вариант осуществления 126. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 125, в которой один или более эксципиентов представляют собой гистидин, метионин, сорбит или полисорбат-20 (PS-20) или любую их комбинацию.

Вариант осуществления 127. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 126, содержащая:

от около 100 мг/мл до около 120 мг/мл антитела к CD38;

от около 5 мМ до около 15 мМ гистидина;

от около 100 мМ до около 300 мМ сорбита;

от около 0,01% масс./об. до около 0,04% масс./об. PS-20; и

от около 1 мг/мл до около 2 мг/мл метионина, при pH около 5,5-5,6.

Вариант осуществления 128. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 127, содержащая около 10 мМ гистидина.

Вариант осуществления 129. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 127 или 128, содержащая около 300 мМ сорбита.

Вариант осуществления 130. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 127-129, содержащая около 0,04% (масс./об.) PS-20.

Вариант осуществления 131. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 127-130, содержащая около 1 мг/мл метионина.

Вариант осуществления 132. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 127-131, содержащая

около 1800 мг антитела к CD38;

около 30 000 Ед rHuPH20;

около 10 мМ гистидина;

около 300 мМ сорбита;

около 0,04% (масс./об.) PS-20; и

около 1 мг/мл метионина, при pH около 5,6.

Вариант осуществления 133. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 127-132, содержащая

около 120 мг/мл антитела к CD38;

около 2000 Ед/мл rHuPH20;

около 10 мМ гистидина;

около 300 мМ сорбита;

около 0,04% (масс./об.) PS-20; и
около 1 мг/мл метионина, при pH около 5,6.

Вариант осуществления 134. Набор, содержащий фармацевтическую композицию по любому из вариантов осуществления 119-133.

Вариант осуществления 135. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, для применения в лечении субъекта, имеющего рак, в комбинации с антителом к CD38.

Вариант осуществления 136. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, для применения согласно варианту осуществления 135, в котором антитело к CD38 вводят субъекту перед введением перенаправляющего Т-клетки терапевтического средства, которое связывает GPRC5D.

Вариант осуществления 137. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, для применения согласно варианту осуществления 135 или 136, в котором у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению предшествующим противораковым терапевтическим средством.

Вариант осуществления 138. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 135-137, в котором рак представляет собой рак с экспрессией GPRC5D.

Вариант осуществления 139. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 135-138, в котором рак с экспрессией GPRC5D представляет собой гематологическую злокачественную опухоль или солидную опухоль.

Вариант осуществления 140. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, для применения согласно варианту осуществления 139, в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лейкоз, лимфому или множественную миелому.

Вариант осуществления 141. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, для применения согласно варианту осуществления 139, в котором солидная опухоль представляет собой рак яичников, рак легкого, рак желудка, рак предстательной железы, почечную карциному, рак печени, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак пищевода, рак мочевого пузыря, рак шейки матки или злокачественную меланому.

Вариант осуществления 142. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 135-141, в котором у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению антителом к CD38, леналиномидом, бортезомибом, помалидомидом, карфилзомибом, элтозумабом, иксазомибом, мелфаланом или талидомидом или любой их комбинацией.

Вариант осуществления 143. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое

средство, которое связывает GPRC5D, для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 135-142, в котором у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению антителом к CD38.

Вариант осуществления 144. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 140-143, в котором множественная миелома представляет собой впервые выявленную множественную миелому.

Вариант осуществления 145. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 140-143, в котором множественная миелома представляет собой рецидивирующую или рефрактерную множественную миелому.

Вариант осуществления 146. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 140-145, в котором множественная миелома представляет собой множественную миелому высокого риска.

Вариант осуществления 147. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, для применения согласно варианту осуществления 146, в котором субъект с множественной миеломой высокого риска имеет одну или более хромосомных аномалий, содержащих:

t(4;14)(p16;q32);

t(14;16)(q32;q23);

del17p;

1qAmp;

t(4;14)(p16;q32) и t(14;16)(q32;q23);

t(4;14)(p16;q32) и del17p;

t(14;16)(q32;q23) и del17p; или

t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23) и del17p или любую их комбинацию.

Вариант осуществления 148. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 135-147, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство связывает CD3, CD3-эпсилон (CD3ε), CD8, KI2L4, NKG2E, NKG2D, NKG2F, BTNL3, CD186, BTNL8, PD-1, CD195 или NKG2C.

Вариант осуществления 149. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 135-148, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство содержит GPRC5D-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 43, HCDR2 с SEQ ID NO: 44, HCDR3 с SEQ ID NO: 45, LCDR1 с SEQ ID NO: 46, LCDR2 с SEQ ID NO: 47 и LCDR3 с SEQ ID NO: 48, и CD3-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 33, HCDR2 с SEQ ID NO: 34, HCDR3 с SEQ ID NO: 35, LCDR1 с SEQ ID NO: 36, LCDR2 с SEQ ID NO: 37 и LCDR3 с SEQ ID NO: 38.

Вариант осуществления 150. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 135-149, в котором GPRC5D-связывающий домен содержит VH с SEQ ID NO: 49 и VL с SEQ ID NO: 50 и CD3-связывающий домен содержит VH с SEQ ID NO: 39 и VL с SEQ ID NO: 40.

Вариант осуществления 151. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 135-150, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5C, представляет собой мультиспецифическое антитело, CAR или Т-клетку, экспрессирующую CAR.

Вариант осуществления 152. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, для применения согласно варианту осуществления 151, в котором мультиспецифическое антитело представляет собой изотип IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

Вариант осуществления 153. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 151-152, в котором мультиспецифическое антитело содержит одну или более замен в Fc-области, которые уменьшают связывание мультиспецифического антитела с Fcγ-рецептором (FcγR).

Вариант осуществления 154. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 151-153, в котором одну или более замен в Fc-области выбирают из группы, состоящей из F234A/L235A на IgG4, L234A/L235A на IgG1, V234A/G237A/P238S/H268A/V309L/A330S/P331S на IgG2, F234A/L235A на IgG4, S228P/F234A/L235A на IgG4, N297A на всех изотипах Ig, V234A/G237A на IgG2, K214T/E233P/L234V/L235A/G236-делеции/A327G/P331A/D365E/L358M на IgG1, H268Q/V309L/A330S/P331S на IgG2, S267E/L328F на IgG1, L234F/L235E/D265A на IgG1, L234A/L235A/G237A/P238S/H268A/A330S/P331S на IgG1, S228P/F234A/L235A/G237A/P238S на IgG4 и S228P/F234A/L235A/G236-делеции/G237A/P238S на IgG4, причем нумерация остатков соответствует каталогу ЕС.

Вариант осуществления 155. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D для применения согласно варианту осуществления 154, в котором мультиспецифическое антитело дополнительно содержит замену S228P.

Вариант осуществления 156. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 151-155, в котором мультиспецифическое антитело содержит одну или более асимметричных замен в первом домене CH3, во втором домене CH3 или как в первом домене CH3, так и во втором домене CH3.

Вариант осуществления 157. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, для применения согласно варианту осуществления

156, в котором одну или более асимметричных замен выбирают из группы, состоящей из F450L/K409R, дикого типа/F409L_R409K, T366Y/F405A, T366W/F405W, F405W/Y407A, T394W/Y407T, T394S/Y407A, T366W/T394S, F405W/T394S и T366W/T366S_L368A_Y407V, L351Y_F405A_Y407V/T394W, T366L_K392M_T394W/F405A_Y407V, T366L_K392M_T394W/F405A_Y407V, L351Y_Y407A/T366A_K409F, L351Y_Y407A/T366V_K409F, Y407A/T366A_K409F и T350V_L351Y_F405A_Y407V/T350V_T366L_K392L_T394W.

Вариант осуществления 158. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 151-157, в котором мультиспецифическое антитело содержит HC с SEQ ID NO: 51, LC1 с SEQ ID NO: 52, HC2 с SEQ ID NO: 41 и LC2 с SEQ ID NO: 42.

Вариант осуществления 159. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 135-158, в котором антитело к CD38 содержит HCDR1 с SEQ ID NO: 6, HCDR2 с SEQ ID NO: 7, HCDR3 с SEQ ID NO: 8, LCDR1 с SEQ ID NO: 9, LCDR2 с SEQ ID NO: 10 и LCDR3 с SEQ ID NO: 11.

Вариант осуществления 160. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 135-159, в котором антитело к CD38 содержит VH с SEQ ID NO: 4 и VL с SEQ ID NO: 5.

Вариант осуществления 161. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 135-160, в котором антитело к CD38 представляет собой изотип IgG1.

Вариант осуществления 162. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 135-161, в котором антитело к CD38 содержит HC с SEQ ID NO: 12 и LC с SEQ ID NO: 13.

Вариант осуществления 163. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 135-158, в котором антитело к CD38 содержит:

VH с SEQ ID NO: 14 и VL с SEQ ID NO: 15;

VH с SEQ ID NO: 16 и VL с SEQ ID NO: 17;

VH с SEQ ID NO: 18 и VL с SEQ ID NO: 19; или

VH с SEQ ID NO: 20 и VL с SEQ ID NO: 21.

Вариант осуществления 164. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, для применения согласно варианту осуществления 163, в котором антитело к CD38 представляет собой изотип IgG1.

Вариант осуществления 165. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 135-164, в котором антитело к CD38 вводят в дозе от около 8 мг/кг до около

16 мг/кг.

Вариант осуществления 166. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 135-165, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, и антитело к CD38 вводят путем внутривенной инъекции.

Вариант осуществления 167. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 135-165, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, вводят путем внутривенной инъекции, а антитело к CD38 вводят путем подкожной инъекции.

Вариант осуществления 168. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 135-167, в котором субъектом является человек.

Вариант осуществления 169. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 135-168, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, представляет собой биспецифическое антитело GPRC5DхCD3.

Вариант осуществления 170. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 135-170, дополнительно включающему введение субъекту одного или более противораковых терапевтических средств.

Вариант осуществления 171. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, для применения согласно варианту осуществления 170, в котором один или более методов лечения рака выбирают из группы, состоящей из трансплантации аутогенных стволовых клеток (ASCT), лучевой терапии, хирургического вмешательства, химиотерапевтического препарата, иммуномодулятора и средства для таргетной противораковой терапии.

Вариант осуществления 172. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, для применения согласно варианту осуществления 170, в котором один или более противораковых препаратов выбирают из группы, состоящей из леналидомида, талидомида, помалидомида, бортезомиба, карфилзомиба, элтозумаба, иксазомиба, мелфалана, дексаметазона или преднизона.

Вариант осуществления 173. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 135-172, в котором антитело к CD38 вводят или предоставляют для введения в фармацевтической композиции, содержащей от около 20 мг/мл до около 120 мг/мл антитела к CD38 в около 25 mM уксусной кислоты, около 60 mM хлорида натрия, около 140 mM маннита и около 0,04% масс./об. полисорбата-20 (PS-20); при pH около 5,5.

Вариант осуществления 174. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, для применения согласно любому одному из вариантов

осуществления 135-172, в котором антитело к CD38 вводят или предоставляют для введения в фармацевтической композиции, содержащей около 1800 мг антитела к CD38 и около 30 000 Ед гHuPH20.

Вариант осуществления 175. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, для применения согласно варианту осуществления 174, в котором антитело к CD38 вводят или предоставляют для введения в фармацевтической композиции, содержащей около 120 мг/мл антитела к CD38 и около 2000 Ед/мл гHuPH20.

Вариант осуществления 176. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, для применения согласно варианту осуществления 174 или 175, в котором антитело к CD38 вводят или предоставляют для введения в фармацевтической композиции, содержащей

- от около 100 мг/мл до около 120 мг/мл антитела к CD38;
- от около 5 мМ до около 15 мМ гистидина;
- от около 100 мМ до около 300 мМ сорбита;
- от около 0,01% масс./об. до около 0,04% масс./об. PS-20; и
- от около 1 мг/мл до около 2 мг/мл метионина, при pH около 5,5-5,6.

Вариант осуществления 177. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 174-176, в котором антитело к CD38 вводят или предоставляют для введения в фармацевтической композиции, содержащей

- около 1800 мг антитела к CD38;
- около 30 000 Ед гHuPH20;
- около 10 мМ гистидина;
- около 300 мМ сорбита;
- около 0,04% (масс./об.) PS-20; и
- около 1 мг/мл метионина, при pH около 5,6.

Вариант осуществления 178. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает GPRC5D, для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 174-177, в котором антитело к CD38 вводят или предоставляют для введения в фармацевтической композиции, содержащей

- около 120 мг/мл антитела к CD38;
- около 2000 Ед/мл гHuPH20;
- около 10 мМ гистидина;
- около 300 мМ сорбита;
- около 0,04% (масс./об.) PS-20; и
- около 1 мг/мл метионина, при pH около 5,6.

Вариант осуществления 179. Биспецифическое антитело GPRC5DxCD3 для применения в лечении субъекта, имеющего рак, причем у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению предшествующим противораковым терапевтическим

средством.

Вариант осуществления 180. Биспецифическое антитело GPRC5DxCD3 для применения согласно варианту осуществления 179, в котором биспецифическое антитело GPRC5DxCD3 содержит GPRC5D-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 43, HCDR2 с SEQ ID NO: 44, HCDR3 с SEQ ID NO: 45, LCDR1 с SEQ ID NO: 46, LCDR2 с SEQ ID NO: 47 и LCDR3 с SEQ ID NO: 48, и CD3-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 33, HCDR2 с SEQ ID NO: 34, HCDR3 с SEQ ID NO: 35, LCDR1 с SEQ ID NO: 36, LCDR2 с SEQ ID NO: 37 и LCDR3 с SEQ ID NO: 38.

Вариант осуществления 181. Биспецифическое антитело GPRC5DxCD3 для применения согласно варианту осуществления 179 или 180, в котором GPRC5D-связывающий домен содержит VH с SEQ ID NO: 49 и VL с SEQ ID NO: 50 и CD3-связывающий домен содержит VH с SEQ ID NO: 39 и VL с SEQ ID NO: 40.

Вариант осуществления 182. Биспецифическое антитело GPRC5DxCD3 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 179-181, в котором биспецифическое антитело GPRC5DxCD3 представляет собой изотип IgG4 и содержит фенилаланин в положении 405 и аргинин в положении 409 в HC1, а также лейцин в положении 405 и лизин в положении 409 в HC2, причем нумерация остатков соответствует каталогу EC.

Вариант осуществления 183. Биспецифическое антитело GPRC5DxCD3 для применения согласно варианту осуществления 182, в котором биспецифическое антитело GPRC5DxCD3 дополнительно содержит пролин в положении 228, аланин в положении 234 и аланин в положении 235 как в HC1, так и в HC2.

Вариант осуществления 184. Биспецифическое антитело GPRC5DxCD3 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 179-183, в котором биспецифическое антитело GPRC5DxCD3 содержит HC1 с SEQ ID NO: 51, LC1 с SEQ ID NO: 52, HC2 с SEQ ID NO: 41 и LC2 с SEQ ID NO: 42.

Вариант осуществления 185. Биспецифическое антитело GPRC5DxCD3 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 179-184, в котором рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль или солидную опухоль.

Вариант осуществления 186. Биспецифическое антитело GPRC5DxCD3 для применения согласно варианту осуществления 185, в котором рак представляет собой множественную миелому, лимфому, меланому, рак молочной железы, рак эндометрия, рак яичника, рак легкого, рак желудка, рак предстательной железы, почечную карциному, рак печени, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак пищевода, рак мочевого пузыря или рак шейки матки.

Вариант осуществления 187. Биспецифическое антитело GPRC5DxCD3 для применения согласно варианту осуществления 186, в котором множественная миелома представляет собой множественную миелому высокого риска.

Вариант осуществления 188. Биспецифическое антитело GPRC5DxCD3 для применения согласно варианту осуществления 187, в котором субъект с множественной

миеломой высокого риска имеет одну или более хромосомных аномалий, содержащих:

t(4;14)(p16;q32);

t(14;16)(q32;q23);

del17p;

1qAmp;

t(4;14)(p16;q32) и t(14;16)(q32;q23);

t(4;14)(p16;q32) и del17p;

t(14;16)(q32;q23) и del17p; или

t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23) и del17p или любую их комбинацию.

Вариант осуществления 189. Биспецифическое антитело GPRC5DxCD3 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 179-188, в котором у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению антителом к CD38, леналиномидом, бортезомибом, помалидомидом, карфилзомибом, элтозумабом, иксазомибом, мелфаланом или талидомидом или любой их комбинацией.

Вариант осуществления 190. Биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 179-189, в котором у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению антителом к CD38.

Вариант осуществления 191. Биспецифическое антитело GPRC5DxCD3 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 179-190, в котором антитело к CD38 содержит HCDR1 с SEQ ID NO: 6, HCDR2 с SEQ ID NO: 7, HCDR3 с SEQ ID NO: 8, LCDR1 с SEQ ID NO: 9, LCDR2 с SEQ ID NO: 10 и LCDR3 с SEQ ID NO: 11.

Вариант осуществления 192. Биспецифическое антитело GPRC5DxCD3 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 179-191, в котором антитело к CD38 содержит VH с SEQ ID NO: 4 и VL с SEQ ID NO: 5.

Вариант осуществления 193. Биспецифическое антитело GPRC5DxCD3 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 179-192, в котором антитело к CD38 представляет собой изотип IgG1.

Вариант осуществления 194. Биспецифическое антитело GPRC5DxCD3 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 179-193, в котором антитело к CD38 содержит HC с SEQ ID NO: 12 и LC с SEQ ID NO: 13.

Вариант осуществления 195. Биспецифическое антитело GPRC5DxCD3 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 179-190, в котором антитело к CD38 содержит

VH с SEQ ID NO: 14 и VL с SEQ ID NO: 15;

VH с SEQ ID NO: 16 и VL с SEQ ID NO: 17;

VH с SEQ ID NO: 18 и VL с SEQ ID NO: 19; или

VH с SEQ ID NO: 20 и VL с SEQ ID NO: 21.

Вариант осуществления 196. Биспецифическое антитело GPRC5DxCD3 для применения согласно варианту осуществления 195, в котором антитело к CD38

представляет собой изотип IgG1.

Вариант осуществления 197. Биспецифическое антитело GPRC5DxCD3 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 179-196, в котором субъектом является человек.

Вариант осуществления 198. Биспецифическое антитело GPRC5DxCD3 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 179-197, дополнительно включающему введение субъекту одного или более противораковых терапевтических средств.

Вариант осуществления 199. Биспецифическое антитело GPRC5DxCD3 для применения согласно варианту осуществления 198, в котором один или более методов лечения рака выбирают из группы, состоящей из трансплантации аутогенных стволовых клеток (ASCT), лучевой терапии, хирургического вмешательства, химиотерапевтического препарата, иммуномодулятора и средства для таргетной противораковой терапии.

Вариант осуществления 200. Биспецифическое антитело GPRC5DxCD3 для применения согласно варианту осуществления 198, в котором один или более методов лечения рака выбирают из группы, состоящей из леналидомида, талидомида, помалидомида, бортезомиба, карфилзомиба, элтозумаба, иксазомиба, мелфалана, дексаметазона, винкристина, циклофосфамида, гидроксидаунорубицина, преднизона, ритуксимаба, иматиниба, дазатиниба, нилотиниба, босутиниба, понатиниба, бафетиниба, саракатиниба, тозасертиба или данусертиба, цитарабина, даунорубицина, идарубицина, митоксантрона, гидроксимочевины, децитабина, кладрибина, флударабина, топотекана, этопозид-6-тиогуанина, кортикостероида, метотрексата, 6-меркаптопурина, азациитидина, триоксида мышьяка и полностью транс-ретиноевой кислоты или любых их комбинаций.

Вариант осуществления 201. Фармацевтическая комбинация, содержащая биспецифическое антитело GPRC5DxCD3, содержащее GPRC5D-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 43, HCDR2 с SEQ ID NO: 44, HCDR3 с SEQ ID NO: 45, LCDR1 с SEQ ID NO: 46, LCDR2 с SEQ ID NO: 47 и LCDR3 с SEQ ID NO: 48, и CD3-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 33, HCDR2 с SEQ ID NO: 34, HCDR3 с SEQ ID NO: 35, LCDR1 с SEQ ID NO: 36, LCDR2 с SEQ ID NO: 37 и LCDR3 с SEQ ID NO: 38, и антитело к CD38, содержащее HCDR1 с SEQ ID NO: 6, HCDR2 с SEQ ID NO: 7, HCDR3 с SEQ ID NO: 8, LCDR1 с SEQ ID NO: 9, LCDR2 с SEQ ID NO: 10 и LCDR3 с SEQ ID NO: 11.

Вариант осуществления 202. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 201, в которой GPRC5D-связывающий домен содержит VH с SEQ ID NO: 49 и VL с SEQ ID NO: 50 и CD3-связывающий домен содержит VH с SEQ ID NO: 39 и VL с SEQ ID NO: 40, и антитело к CD38 содержит VH с SEQ ID NO: 4 и VL с SEQ ID NO: 5.

Вариант осуществления 203. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 201 или 202, в которой биспецифическое антитело GPRC5CxCD3 содержит HC1 с SEQ ID NO: 51, LC1 с SEQ ID NO: 52, HC2 с SEQ ID NO: 41 и LC2 с SEQ ID NO: 42, и антитело к CD38 содержит HC с SEQ ID NO: 12 и LC с SEQ ID NO: 13.

Вариант осуществления 204. Фармацевтическая комбинация по любому из вариантов осуществления 201-203, которая представляет собой несвязанную комбинацию.

Вариант осуществления 205. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 204, содержащая от около 20 мг/мл до около 120 мг/мл антитела к CD38 в около 25 мМ уксусной кислоты, около 60 мМ хлорида натрия, около 140 мМ маннита и около 0,04% масс./об. полисорбата-20 (PS-20); при pH около 5,5.

Вариант осуществления 206. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 204, содержащая около 1800 мг антитела к CD38 и около 30 000 Ед rHuPH20.

Вариант осуществления 207. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 206, содержащая около 120 мг/мл антитела к CD38 и около 2000 Ед/мл rHuPH20.

Вариант осуществления 208. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 207, дополнительно содержащая один или более эксципиентов.

Вариант осуществления 209. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 208, в которой один или более эксципиентов представляют собой гистидин, метионин, сорбит или полисорбат-20 (PS-20) или любую их комбинацию.

Вариант осуществления 210. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 209, содержащая:

от около 100 мг/мл до около 120 мг/мл антитела к CD38;

от около 5 мМ до около 15 мМ гистидина;

от около 100 мМ до около 300 мМ сорбита;

от около 0,01% масс./об. до около 0,04% масс./об. PS-20; и

от около 1 мг/мл до около 2 мг/мл метионина, при pH около 5,5-5,6.

Вариант осуществления 211. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 209 или 210, содержащая около 10 мМ гистидина.

Вариант осуществления 212. Фармацевтическая комбинация по любому из вариантов осуществления 209-211, содержащая около 300 мМ сорбита.

Вариант осуществления 213. Фармацевтическая комбинация по любому из вариантов осуществления 209-212, содержащая около 0,04% (масс./об.) PS-20.

Вариант осуществления 214. Фармацевтическая комбинация по любому из вариантов осуществления 209-213, содержащая около 1 мг/мл метионина.

Вариант осуществления 215. Фармацевтическая комбинация по любому из вариантов осуществления 209-214, содержащая

около 1800 мг антитела к CD38;

около 30 000 Ед rHuPH20;

около 10 мМ гистидина;

около 300 мМ сорбита;

около 0,04% (масс./об.) PS-20; и

около 1 мг/мл метионина, при pH около 5,6.

Вариант осуществления 216. Фармацевтическая комбинация по любому из вариантов осуществления 209-215, содержащая

около 120 мг/мл антитела к CD38;
около 2000 Ед/мл гHuPH20;
около 10 мМ гистидина;
около 300 мМ сорбита;
около 0,04% (масс./об.) PS-20; и
около 1 мг/мл метионина, при pH около 5,6.

Вариант осуществления 217. Набор, содержащий фармацевтическую комбинацию по любому из вариантов осуществления 201-215.

Вариант осуществления 218. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает CD19, для применения в лечении субъекта, имеющего рак, в комбинации с антителом к CD38.

Вариант осуществления 219. Антитело к CD38 для применения в повышении эффективности перенаправляющего Т-клетки терапевтического средства, которое связывает CD19, у субъекта, имеющего рак, причем субъекта лечили антителом к CD38 перед введением перенаправляющего Т-клетки терапевтического средства, которое связывает CD19.

Вариант осуществления 220. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство или антитело к CD38 для применения согласно варианту осуществления 218 или 219, в котором у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению предшествующим противораковым терапевтическим средством.

Вариант осуществления 221. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство или антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 218-221, в котором рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль или солидную опухоль.

Вариант осуществления 222. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство или антитело к CD38 для применения согласно варианту осуществления 221, в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфому, злокачественную В-клеточную опухоль, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, DLBLC, ФЛ, МКЛ, В-клеточную лимфому маргинальной зоны (ЛМЗ), лимфому лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT), ХЛЛ, ОЛЛ, ОМЛ, макроглобулинемию Вальденстрема или Т-клеточную лимфому.

Вариант осуществления 223. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство или антитело к CD38 для применения согласно варианту осуществления 221, в котором солидная опухоль представляет собой рак легкого, рак печени, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак яичника, рак поджелудочной железы, меланому, глиобластому, рак предстательной железы, рак пищевода или рак желудочно-кишечного тракта.

Вариант осуществления 224. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое

средство или антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 218-223, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство связывает CD3-эпсилон (CD3ε), CD8, KI2L4, NKG2E, NKG2D, NKG2F, BTNL3, CD186, BTNL8, PD-1, CD195 или NKG2C.

Вариант осуществления 225. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство или антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 218-224, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывается с CD19, содержит CD19-связывающий домен блинатумомаба, аксикабтагена силотейсела, тисагенлеклейсела-Т, инебилизумаба, лизокабтагена маралейсела, XmAb-5574, CIK-CAR.CD19, ICTCAR-011, IM-19, JCAR-014, лонкастуксимаба тезирина, MB-CART2019.1, OXS-1550, PBCAR-0191, PCAR-019, PCAR-119, Senl-001, TI-1007, XmAb-5871, PTG-01, PZ01, Senl_1904A, Senl_1904B, UCART-19, CSG-CD19, DI-B4, ET-190, GC-007F или GC-022.

Вариант осуществления 226. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство или антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 218-225, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывается с CD19, содержит слепое блинатумомаб, аксикабтаген силотейсел, тисагенлеклейсел-Т, инебилизумаб, лизокабтаген маралейсел, XmAb-5574, CIK-CAR.CD19, ICTCAR-011, IM-19, JCAR-014, лонкастуксимаб тезирина, MB-CART2019.1, OXS-1550, PBCAR-0191, PCAR-019, PCAR-119, Senl-001, TI-1007, XmAb-5871, PTG-01, PZ01, Senl_1904 A, Senl_1904 B, UCART-19, CSG-CD19, DI-B4, ET-190, GC-007 F или GC-022.

Вариант осуществления 227. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство или антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 218-226, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает CD19, представляет собой мультиспецифическое антитело, CAR или Т-клетку, экспрессирующую CAR.

Вариант осуществления 228. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство или антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 218-227, в котором антитело к CD38 содержит HCDR1 с SEQ ID NO: 6, HCDR2 с SEQ ID NO: 7, HCDR3 с SEQ ID NO: 8, LCDR1 с SEQ ID NO: 9, LCDR2 с SEQ ID NO: 10 и LCDR3 с SEQ ID NO: 11.

Вариант осуществления 229. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство или антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 218-228, в котором антитело к CD38 содержит VH с SEQ ID NO: 4 и VL с SEQ ID NO: 5.

Вариант осуществления 230. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство или антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 218-229, в котором антитело к CD38 представляет собой изотип IgG1.

Вариант осуществления 231. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство или антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов

осуществления 218-230, в котором антитело к CD38 содержит HC с SEQ ID NO: 12 и LC с SEQ ID NO: 13.

Вариант осуществления 232. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство или антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 218-227, в котором антитело к CD38 содержит

VH с SEQ ID NO: 14 и VL с SEQ ID NO: 15;

VH с SEQ ID NO: 16 и VL с SEQ ID NO: 17;

VH с SEQ ID NO: 18 и VL с SEQ ID NO: 19; или

VH с SEQ ID NO: 20 и VL с SEQ ID NO: 21.

Вариант осуществления 233. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство или антитело к CD38 для применения согласно варианту осуществления 232, в котором антитело к CD38 представляет собой изотип IgG1.

Вариант осуществления 234. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство или антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 218-233, в котором антитело к CD38 вводят в дозе от около 8 мг/кг до около 16 мг/кг.

Вариант осуществления 235. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство или антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 218-234, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает CD19, и антитело к CD38 вводят путем внутривенной инъекции.

Вариант осуществления 236. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство или антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 218-234, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает CD19, вводят путем внутривенной инъекции, а антитело к CD38 вводят путем подкожной инъекции.

Вариант осуществления 237. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство или антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 218-236, в котором субъектом является человек.

Вариант осуществления 238. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство или антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 218-237, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывает CD19, представляет собой биспецифическое антитело CD19хCD3.

Вариант осуществления 239. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство или антитело к CD38 для применения согласно любому одному из вариантов осуществления 218-238, дополнительно включающему введение субъекту одного или более противораковых терапевтических средств.

Вариант осуществления 240. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство или антитело к CD38 для применения согласно варианту осуществления 238, в котором один или более методов лечения рака выбирают из группы, состоящей из трансплантации аутогенных стволовых клеток (ASCT), лучевой терапии, хирургического

вмешательства, химиотерапевтического препарата, иммуномодулятора и средства для таргетной противораковой терапии.

Вариант осуществления 241. Фармацевтическая комбинация, содержащая биспецифическое антитело CD19хCD3, содержащее блинатумомаб с SEQ ID NO: 53, и антитело к CD38, содержащее HCDR1 с SEQ ID NO: 6, HCDR2 с SEQ ID NO: 7, HCDR3 с SEQ ID NO: 8, LCDR1 с SEQ ID NO: 9, LCDR2 с SEQ ID NO: 10 и LCDR3 с SEQ ID NO: 11.

Вариант осуществления 242. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 241, в котором антитело к CD38 содержит VH с SEQ ID NO: 4 и VL с SEQ ID NO: 5.

Вариант осуществления 243. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 241 или 242, в котором антитело к CD38 содержит HC с SEQ ID NO: 12 и LC с SEQ ID NO: 13.

Вариант осуществления 244. Фармацевтическая комбинация по любому из вариантов осуществления 241-243, которая представляет собой несвязанную комбинацию.

Вариант осуществления 245. Фармацевтическая комбинация по любому из вариантов осуществления 241-244, содержащая от около 20 мг/мл до около 120 мг/мл антитела к CD38 в около 25 мМ уксусной кислоты, около 60 мМ хлорида натрия, около 140 мМ маннита и около 0,04% масс./об. полисорбата-20 (PS-20). при pH около 5,5.

Вариант осуществления 246. Фармацевтическая комбинация по любому из вариантов осуществления 241-243, содержащая около 1800 мг антитела к CD38 и около 30 000 Ед гHuPH20.

Вариант осуществления 247. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 246, содержащая около 120 мг/мл антитела к CD38 и около 2000 Ед/мл гHuPH20.

Вариант осуществления 248. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 246 или 257, дополнительно содержащая один или более эксципиентов.

Вариант осуществления 249. Фармацевтическая комбинация по любому из вариантов осуществления 246-248, в которой один или более эксципиентов представляют собой гистидин, метионин, сорбит или полисорбат-20 (PS-20) или любую их комбинацию.

Вариант осуществления 250. Фармацевтическая комбинация по любому из вариантов осуществления 246-249, содержащая

от около 100 мг/мл до около 120 мг/мл антитела к CD38;

от около 5 мМ до около 15 мМ гистидина;

от около 100 мМ до около 300 мМ сорбита;

от около 0,01% масс./об. до около 0,04% масс./об. PS-20; и

от около 1 мг/мл до около 2 мг/мл метионина, при pH около 5,5-5,6.

Вариант осуществления 251. Фармацевтическая комбинация по любому из вариантов осуществления 246-250, содержащая около 10 мМ гистидина.

Вариант осуществления 252. Фармацевтическая комбинация по любому из

вариантов осуществления 246-251, содержащая около 300 мМ сорбита.

Вариант осуществления 253. Фармацевтическая комбинация по любому из вариантов осуществления 246-252, содержащая около 0,04% (масс./об.) PS-20.

Вариант осуществления 254. Фармацевтическая комбинация по любому из вариантов осуществления 246-253, содержащая около 1 мг/мл метионина.

Вариант осуществления 255. Фармацевтическая комбинация по любому из вариантов осуществления 246-254, содержащая

около 1800 мг антитела к CD38;

около 30 000 Ед гHuPH20;

около 10 мМ гистидина;

около 300 мМ сорбита;

около 0,04% (масс./об.) PS-20; и

около 1 мг/мл метионина, при pH около 5,6.

Вариант осуществления 256. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 246-255, содержащая

около 120 мг/мл антитела к CD38;

около 2000 Ед/мл гHuPH20;

около 10 мМ гистидина;

около 300 мМ сорбита;

около 0,04% (масс./об.) PS-20; и

около 1 мг/мл метионина, при pH около 5,6.

Вариант осуществления 257. Набор, содержащий фармацевтическую композицию по любому из вариантов осуществления 241-256.

ПРИМЕРЫ

Представленные ниже примеры приведены для дополнительного описания некоторых из описываемых в настоящем документе вариантов осуществления. Примеры призваны проиллюстрировать, но не ограничить описанные варианты осуществления.

Общие способы и материалы

Антитела и реагенты

Антитело к BCMA/CD3 JNJ-957 (описанное в WO2017031104A1) и даратумумаб были произведены компанией Janssen Pharmaceuticals. В качестве контрольных антител использовали CNTO7008 (CD3xnull), BC3B4 (BCMAxnull) и 3930 (изотипический контроль IgG); все они произведены компанией Janssen Pharmaceuticals. JNJ-957 также называется JNJ-7957.

JNJ-957 содержит BCMA-связывающее плечо BCMB69 и CD3-связывающее плечо CD3B219, аминокислотные последовательности которых представлены в **таблице 3** и **таблице 4** соответственно.

Таблица 3.

	Регион	Последовательность	SEQ ID NO:
--	--------	--------------------	------------

BCMB69	HCDR1	SGSYFWG	23
	HCDR2	SIYYSGITYYNPSLKS	24
	HCDR3	HDGAVAGLFDY	25
	LCDR1	GGNNIGSKSVH	26
	LCDR2	DDSDRPS	27
	LCDR3	QVWDSSSDHV	28
	VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSGSYFW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGITYYNPSLKSRTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARHDGAVAGL FDYWGQGTTLTVSS	29
	VL	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWY QQPPGQAPVVVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDEAVYYCQVWDSSSDHVVFGGGK LTVLGQP	30
	HC	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSGSYFW GWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGITYYNPSLKSRTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARHDGAVAGL FDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHREALHNHYTQKSLSLGLK	31
	LC	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWY QQPPGQAPVVVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDEAVYYCQVWDSSSDHVVFGGGK LTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISD FYPGAVTVAWKGDSSPVKAGVETTPSKQSNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTV PTECS	32

Таблица 4

	Регион	Последовательность	SEQ ID NO:
CD3B219	HCDR1	TYAMN	33
	HCDR2	RIRSKYNNYATYYAASVKG	34
	HCDR3	HGNFGNSYVSWFAY	35
	LCDR1	RSSTGAVTTSNYAN	36
	LCDR2	GTNKRAP	37
	LCDR3	ALWYSNLWV	38

	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYA MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYAA SVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYY CARHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLLTVSS	39
	VL	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNY ANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGTPARFSGS LLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNLWV FGGGTKLTVLGQP	40
	HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYA MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYAA SVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYY CARHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLLTVSSASTK GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGP PCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFLLYSLKLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK	41
	LC	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNY ANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGTPARFSGS LLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNLWV FGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTT PSKQSNKYAAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVT HEGSTVEKTVAPTECS	42

Клетки костного мозга и моноклеарные клетки периферической крови

Моноклеарные клетки периферической крови (МНК ПК), полученные от здоровых доноров и пациентов с ММ, и моноклеарные клетки костного мозга (МНК КМ), полученные из аспиратов КМ от пациентов с ММ, выделяли путем центрифугирования в градиенте плотности с фиколлом и гипаком.

Клеточные линии и культивирование

Клеточные линии множественной миеломы с трансдуцированным геном люциферазы (LUC) UM9, RPMI8226, U266 и MM1.S, а также нетрансдуцированные клеточные линии множественной миеломы NCI-H929 и RPMI8226 культивировали в RPMI 1640 (Invitrogen), с добавлением 10%-й эмбриональной бычьей сыворотки (FBS; производства компании Lonza) и антибиотиков (100 единиц/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина; оба производства компании Life Technologies).

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

Локализованные в КМ клетки ММ идентифицировали и анализировали на уровне экспрессии маркеров клеточной поверхности путем окрашивания $1,0 \times 10^6$ клеток/мл

HuMax-003 (CD38) FITC (это антитело связывается с эпитопом, отличным от эпитопа, связанного даратумумабом, производства компании Janssen Pharmaceuticals), CD138 PE, CD56 PC7, CD45 Krome Orange (все производства компании Beckman Coulter), CD269 (BCMA) APC (производства компании Biolegend), CD274 (PD-L1) BV421 и CD19 APC-H7 (оба производства компании Becton Dickinson). Подмножества иммунных клеток КМ или ПК выявляли и анализировали на уровне экспрессии маркеров клеточной поверхности путем окрашивания $1,0 \times 10^6$ клеток/мл CD45 Krome Orange, CD56 PC7 (оба производства компании Beckman Coulter), CD14 APC-H7, CD19 APC-H7, CD3 V450, CD4 APC-H7 или PE, CD8 FITC, CD45-RA APC, CD127 PE.Cy7, CD62L PE, CD274 (PD-1) BV421, CD16 APC, HLA-DR APC-H7 (все производства компании Becton Dickinson) и CD25 PE (производства компании Dako). Все пробы КМ анализировали в течение 24 часов с момента сбора пробы.

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

Анализы ex vivo лизиса на основании проточной цитометрии в МНК КМ

В анализах лизиса использовали МНК КМ, полученные от пациентов с ММ и содержащие опухолевые клетки, а также аутогенные эффекторные клетки. Жизнеспособность проб при инкубации составляла более 98%, что оценивали с использованием красителя 7-AAD (производства компании Becton Dickinson). Для анализов лизиса МНК КМ инкубировали в среде RPMI и 10%-й эмбриональной бычьей сыворотке с контрольным антителом или JNJ-957 (0,0064-4,0 мкг/мл) и/или даратумумабом (10 мкг/мл) в 96-луночных планшетах с U-образным дном в течение 48 часов. Выживаемость первичных CD138⁺-клеток ММ в МНК КМ определяли методом проточной цитометрии, как описано ранее (van der Veers et al., Haematologica. 2011;96(2):284-290; van der Veer MS et al., Blood Cancer J. 2011;1(10):e41; Nijhof IS et al., Leukemia 2015;29(10):2039-2049; Nijhof IS, et al., Blood 2016;128(7):959-970.). В обоих анализах выжившие клетки ММ подсчитывали с помощью одноплатформенного проточного цитометрического анализа CD138⁺-клеток в присутствии флуоросфер Flow-Count (производства компании Beckman Coulter) и флуоресцентного реактивного красителя LIVE/DEAD Cell Stain Near-IR (производства компании Invitrogen) для определения абсолютного числа жизнеспособных клеток ММ. Затем рассчитывали

процент лизиса, индуцированного JNJ-957, по следующей формуле: % лизиса клеток ММ=1 - (абсолютное число выживших CD138⁺-клеток в присутствии JNJ-957/абсолютное число выживших CD138⁺-клеток в необработанных лунках) x 100%.

Индуцированную JNJ-957 активацию и дегрануляцию Т-клеток CD4⁺ и CD8⁺ анализировали методом основанной на проточной цитометрии детекции экспрессии на поверхности клеток CD25 и CD107a соответственно.

Анализ лизиса на основании проточной цитометрии в клеточных линиях ММ с МНК ПК в качестве эффекторных клеток

BCMA-положительные клеточные линии ММ совместно культивировали с МНК ПК от здоровых доноров или пациентов с ММ при соотношении эффектора и мишени 9:1 в 96-луночных планшетах с U-образным дном в присутствии контрольных антител или JNJ-957 (0,00256-4,0 мкг/мл) в течение 48 часов. Выживаемость клеток ММ определяли методом проточной цитометрии, как описано выше.

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

LUC-трансдуцированные клеточные линии ММ культивировали в присутствии или в отсутствие объединенных стромальных клеток КМ (СККМ), полученных от пациента с впервые выявленной ММ (n=12), в течение 16 часов перед инкубацией с эффекторными клетками (свежевыделенными МНК ПК от здоровых доноров), при соотношении эффектора и мишени 9:1, и серийными разведениями JNJ-957 (0,00256-4,0 мкг/мл) или контрольными антителами в 96-луночных планшетах с плоским дном (производства компании Greiner-Bio-One) в течение 48 часов. Затем определяли выживаемость LUC⁺-клеток ММ с помощью БЛВ через 10 минут после добавления субстрата люциферина (150 мкг/мл; производства компании Promega). Лизис клеток ММ определяли с помощью следующей формулы: % лизиса=1 - (средний сигнал БЛВ в присутствии эффекторных клеток и JNJ-957/средний сигнал БЛВ в присутствии эффекторных клеток в необработанных лунках) x 100%.

Для оценки влияния предварительной обработки МНК ПК *in vivo* посредством монотерапии даратумумабом на эффективность JNJ-957, LUC-трансдуцированную клеточную линию ММ 4 также совместно культивировали с МНК ПК, полученными от пациентов с ММ до начала монотерапии даратумумабом и во время наилучшего ответа на монотерапию даратумумабом (соотношение эффектор/мишень составляет 9:1). Анализ БЛВ проводили так, как описано выше.

Цитогенетический анализ

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

Анализ растворимого BCMA

Растворимый BCMA (sBCMA) измеряли в надосадочной жидкости клеточных

культур с помощью 96-луночных планшетов MSD GOLD™ Small Spot Streptavidin SECTOR (производства компании Meso Scale Diagnostics) в соответствии с протоколом, рекомендованным производителем.

Анализ гранзима В

Гранзим В измеряли в надосадочной жидкости клеточных культур с использованием аналитических планшетов MSD R-Plex Granzyme В (производства компании Meso Scale Diagnostics) в соответствии с протоколом производителя.

Мультиплексный анализ цитокинов

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

Статистика

Сравнение между переменными проводили с использованием двухстороннего (парного) t-критерия Стьюдента, U-критерия Манна-Уитни или знакового рангового критерия с сопряженными парами Уилкоксона, в случае если данные не соответствуют нормальному распределению. Корреляции между переменными осуществляли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Значимыми считали *p*-значения ниже 0,05. В случае комбинаторного лечения JNJ-957 и даратумумабом рассчитывали ожидаемые значения лизиса для проверки нулевой гипотезы о наличии только кумулятивного эффекта между JNJ-957 и даратумумабом при использовании следующей формулы: % ожидаемого лизиса = (% лизиса с JNJ-957 + % лизиса с даратумумабом) - (% лизиса с JNJ-957 x % лизиса с даратумумабом), как описано ранее^{20,23,24}. Нулевую гипотезу о «кумулятивных эффектах» отклоняли, если наблюдаемые значения были значительно выше ($P < 0,05$), чем ожидаемые значения.

Пример 1. Опосредованный JNJ-957 антителами к ВСМА/CD3 лизис клеточных линий множественной миеломы ВСМА⁺ сопровождается активацией и дегрануляцией Т-клеток

Влияние терапевтического средства JNJ-957 на опосредование лизиса клеточных линий множественной миеломы RPMI8226 (ФИГ. 1), UM9 (ФИГ. 2), U226 (ФИГ. 3) и MM1.S (ФИГ. 4) оценивали с использованием моноклеарных клеток периферической крови здорового донора (HD) в качестве эффекторных клеток в диапазоне концентраций JNJ-957 (0,00128-4,0 мкг/мл). Терапевтическое средство JNJ-957 опосредовало лизис всех исследовавшихся клеточных линий дозозависимым образом и достигало почти 100% максимальной эффективности при концентрации антител около 0,1 мкг/мл в зависимости от клеточной линии, как показано на ФИГ. 1, ФИГ. 2, ФИГ. 3 и ФИГ. 4.

Ранее было показано, что BMSC защищают клетки MM от различных агентов против MM, включая даратумумаб и MM-реактивные Т-клетки. Таким образом, оценивали потенциальное влияние клеточных взаимодействий BMSC-MM на

эффективность JNJ-957. На активность JNJ-957 в отношении клеточных линий MM RPMI-8226, UM9 и U266 не влияло присутствие BMSC (данные не показаны). Хотя BMSC умеренно ингибировали опосредованный JNJ-957 лизис клеток MM в клетках MM1.S при более низких концентрациях ($P < 0,0001$), этот эффект был полностью устранен увеличением дозы JNJ-7957.

Активацию Т-клеток оценивали в клеточной линии RPMI 8226. Лечение JNJ-957 приводило к активации и дегрануляции Т-клеток CD4⁺ и CD8⁺ дозозависимым образом, о чем свидетельствует повышенная экспрессия, соответственно, CD25 и CD107a на поверхности клеток или доля дважды положительных по CD25 и CD107a клеток. На **ФИГ. 5** показано опосредованное JNJ-957 увеличение процентной доли Т-клеток CD25⁺ CD4⁺. На **ФИГ. 6** показано опосредованное JNJ-957 увеличение процентной доли Т-клеток CD107a⁺ CD4⁺. На **ФИГ. 7** показано опосредованное JNJ-957 увеличение процентной доли дважды положительных Т-клеток CD25⁺CD107⁺CD4⁺. На **ФИГ. 8** показано опосредованное JNJ-957 увеличение процентной доли Т-клеток CD25⁺CD8⁺. На **ФИГ. 9** показано опосредованное JNJ-957 увеличение процентной доли Т-клеток CD107a⁺CD8⁺. На **ФИГ. 10** показано опосредованное JNJ-957 увеличение процентной доли дважды положительных Т-клеток CD25⁺CD107⁺CD8⁺.

Пример 2. Даратумумаб повышал эффективность перенаправляющих Т-клетки антител Пациенты

Уровни экспрессии ВСМА, композицию подмножеств иммунных клеток и эффективность JNJ-957 *ex vivo* оценивали в 55 аспиратах КМ, полученных у 11 пациентов с впервые выявленным ММ, 21 пациента с рецидивирующей/рефрактерной ММ, ранее не получавших даратумумаб, и 17 пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ММ, рефрактерных к даратумумабу (пациенты с рецидивом/рефрактерностью к даратумумабу были включены в Фазу 1 и Фазу 2 исследования даратумумаба в комбинации с полностью транс-ретиноевой кислотой (ПТРК); идентификатор клинического испытания NCT02751255) и у пациентов с первичным плазмочитарным лейкозом (пПЦЛ; n=6). Последовательные пробы КМ получали у 8 пациентов, получавших лечение в исследовании DARA/ATRA, непосредственно перед началом монотерапии даратумумабом и в момент прогрессирования заболевания во время лечения даратумумабом. В этом же исследовании у 10 пациентов мы получали последовательные пробы периферической крови непосредственно перед началом монотерапии даратумумабом и в момент достижения максимального ответа при использовании даратумумаба.

В исследовании DARA/ATRA (NCT02751255) пациенты имели ММ, нуждающуюся в системной терапии, и испытывали рецидив или рефрактерность к ≥ 2 предшествующих линий терапии. Возраст пациентов составлял ≥ 18 лет, ожидаемая продолжительность жизни ≥ 3 месяцев, общее состояние по шкале ВОЗ ≤ 2 , у пациентов имелись измеримые проявления заболевания.

Во время первой фазы исследования даратумумаб вводили в соответствии с

рекомендованной дозой и схемой введения (16 мг/кг еженедельно в течение 8 недель, затем каждые 2 недели в течение 16 недель и каждые 4 недели до прогрессирования заболевания). Протоколы этических комитетов или экспертных советов организации исследовательского центра были одобрены в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, Международной конференции по гармонизации и Руководства по надлежащей клинической практике. Все пациенты предоставили письменное информированное согласие.

Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование NCT02751255 Фазы 1 и Фазы 2, приведены в **таблице 5** и **таблице 6**. Пациенты с РРММ получали в среднем 5 (с диапазоном 1-9) предшествующих линий терапии, а пациенты с РРММ, рефрактерной к даратумумабу, получали в среднем 6 (с диапазоном 3-12) предыдущих линий терапии. В **таблице 7** представлены обновленные сводные данные по исходным характеристикам пациентов, включенных в исследование Фазы 1 и Фазы 2.

Таблица 5.

	ВВММ n=11	РРММ n=19	РРММ дара-Р n=15
Возраст, медиана (диапазон)	66 (31-80)	66 (46-77)	68 (48-80)
Пол, мужской n (%)	5 (46)	11 (58)	9 (60)
М-белок, n (%)	5 (46)	13 (68)	11 (73)
- IgG	0	0	2 (13)
- IgA	6 (55)	6 (32)	2 (13)
- Только FLC			
ВВММ: впервые выявленная множественная миелома РРММ: рецидивирующая/рефрактерная множественная миелома РРММ: дара-Р, рефрактерная к даратумумабу множественная миелома			

Таблица 6.

	РРММ n=19		РРММ дара-Р n=15	
Предшествующие линии, n (диапазон)	5 (1-9)		6 (3-12)	
	Получали лечение n (%)	Рефрактерные n (%)	Получали лечение n (%)	Рефрактерные n (%)
Леналидомид	16 (84)	16 (84)	15 (100)	15 (100)
Бортезомиб	14 (74)	14 (74)	14 (93)	9 (60)
Помалидомид	12 (63)	12 (63)	10 (67)	10 (67)
Карфилзомиб	5 (21)	4 (21)	4 (26)	4 (26)

Даратумумаб	0	0	15 (100)	15 (100)
-------------	---	---	----------	----------

Таблица 7.

Параметр	ВВММ n=11	Пациенты с РРММ, ранее не получавшие даратумумаб n=21	Пациенты с РРММ, рефрактерные к даратумумабу n=17	пПЦЛ n=6
Медианный возраст, лет (диапазон)	66 (31-80)	66 (46-77)	68 (48-80)	65 (57-98)
Пол, мужской, n (%)	5 (45)	11 (52)	9 (53)	2 (33)
Тип М-белка	5 (45)	15 (71)	13 (76)	2 (33)
- IgG, n (%)	0	1 (5)	2 (12)	0
- IgA, n (%)	6 (55)	5 (24)	2 (12)	3 (50)
- Только FLC, n (%)	0	0	0	1 (17)
- Неизвестно				
Цитогенетика, n (%)	5 (45)	12 (57)	9 (53)	3 (50)
- Высокий риск*	5 (45)	7 (33)	5 (29)	1 (17)
- Стандартный риск	1 (9)	2 (10)	3 (18)	2 (33)
- Оценка отсутствует				
Предшествующие линии терапии, n (диапазон)	0	3 (1-9)	6 (3-12)	0
Последнее лечение	11 (100)	0	0	6 (100)
- Без процедуры	0	2 (10)	0	0
- На основе PI	0	15 (71)	1 (6)	0
- На основе IMiD	0	4 (19)	1 (6)	0
- PI+IMiD	0	0	15 (88)	0
- Даратумумаб	0	0		
Леналидомид	н/д	19 (90)§	17 (100)	н/д
- получали лечение, n (%)		18 (86)	17 (100)	
- рефрактерны**, n (%)				
Бортезомиб	н/д	17 (81)†	16 (94)‡	н/д
- получали лечение, n (%)		10 (48)	11 (65)	
- рефрактерны**, n (%)				
Рефрактерны к помалидомиду**, n (%)	н/д	13 (62)	10 (59)	н/д
Рефрактерны к карфилзомибу**, n (%)	н/д	4 (19)	4 (24)	н/д
Рефрактерны к даратумумабу**, n (%)	н/д	0	17 (100)	н/д
Рефрактерны к элутузумабу**, n (%)	н/д	2 (10)	1 (6)	н/д
Рефрактерны к иксазомибу**, n (%)	н/д	1 (5)	1 (6)	н/д

* Заболевание высокого риска определялось наличием аномалий del(17p), del(1p), ampl(1q), t(4;14) или t(14;16).

** Рефрактерное заболевание определяется как прогрессирующее во время терапии заболевание, отсутствие ответа (менее чем PR) или прогрессирующее заболевание в течение 60 дней после прекращения лечения в соответствии с Международными едиными критериями ответа при множественной миеломе.

Аспираты КМ получали немедленно в момент развития прогрессирующего заболевания во время монотерапии даратумумабом (n=15), а 2 пробы КМ получали через 22 и 48 месяцев после развития прогрессирования во время монотерапии даратумумабом, после 3 и 5 других линий лечения соответственно.

§ Кроме того, 1 из 19 пациентов не переносили леналидомид;

† Кроме того, 4 из 17 пациентов не переносили бортезомиб;

‡ Кроме того, 3 из 16 пациентов не переносили бортезомиб;

Сокращения: ММ - множественная миелома; ВВММ - впервые выявленная ММ; РРММ - рецидивирующая/рефрактерная ММ; Дара - даратумумаб; пПЦЛ - первичный плазмочитарный лейкоз; n - число; IgG - иммуноглобулин G; IgA - иммуноглобулин A; FLC - свободные легкие цепи; del - делеция; amp - амплификация; t - транслокация; PI - ингибитор протеосом; IMiD - иммуномодулирующее лекарственное средство.

Результаты

Даратумумаб опосредовал эффективный лизис клеток ММ у пациентов с впервые выявленной ММ (ВВММ) и пациентов с рецидивом/рефрактерностью, не получавших даратумумаб, в то время как пациенты с РРММ, рефрактерные к даратумумабу, были резистентны к лизису (**ФИГ. 11**).

В пробах пациентов с впервые выявленной (ВВ) ММ (n=8) средний лизис клеток ММ с помощью JNJ-957, 4,0 мкг/мл, составил 79% (диапазон: 66-92%; **ФИГ. 12**). Аналогичный лизис ММ, но с большей вариабельностью был достигнут в пробах рефрактерных к леналидомиду (LEN) пациентов (n=15; средний лизис при 4,0 мкг/мл: 69%; диапазон: 24-98%; **ФИГ. 13**), которые также были рефрактерны к бортезомибу (73%), помалидомиду (82%) и карфилзомибу (9%). JNJ-957 также оказался эффективным в пробах пациентов с ММ, которые были рефрактерны к даратумумабу (DARA) (n=11; средний лизис при 4,0 мкг/мл: 83%; диапазон: 52-99%; **ФИГ. 14**). Частота появления НК- и Т-клеток не изменялась ни в одной из проанализированных проб.

Контрольные антитела к CD3xnull и BCMAxnull показали значительно более низкую активность в пробах разных пациентов по сравнению с JNJ-957, что указывает на необходимость сшивания клетки ММ и эффекторных Т-клеток, а также на отсутствие прямого эффекта блокады BCMA.

Опосредованный JNJ-957 лизис первичных клеток ММ был связан с дозозависимым увеличением процентного содержания активированных Т-клеток CD4⁺ и CD8⁺, что оценивали по экспрессии CD25-активирующего антигена. Введение JNJ-957 также приводило к дегрануляции Т-клеток CD4⁺ и CD8⁺, определяемой по экспрессии

CD107a на клеточной поверхности. Различия в степени активации и дегрануляции Т-клеток между пациентами с ВВММ, пациентами с РРММ, не получавшими даратумумаб (n=18), и пациентами с РРММ, рефрактерными к даратумумабу, отсутствовали. На **ФИГ. 15** показано опосредованное JNJ-957 увеличение процентной доли Т-клеток CD25+CD4. На **ФИГ. 16** показано опосредованное JNJ-957 увеличение процентной доли Т-клеток CD107a+CD4. На **ФИГ. 17** показано опосредованное JNJ-957 увеличение процентной доли дважды положительных Т-клеток CD25+CD107+CD4. На **ФИГ. 18** показано опосредованное JNJ-957 увеличение процентной доли Т-клеток CD25+CD8. На **ФИГ. 19** показано опосредованное JNJ-957 увеличение процентной доли Т-клеток CD107a+CD8. На **ФИГ. 20** показано опосредованное JNJ-957 увеличение процентной доли дважды положительных Т-клеток CD25+CD107+CD8.

Также оценивали уровни гранзима В и различных цитокинов в надосадочной жидкости МНК КМ, обработанных JNJ-957, от ранее не получавших даратумумаб и рефрактерных к даратумумабу пациентов с РРММ. Опосредованная JNJ-957 активация Т-клеток привела к дозозависимому повышению уровней гранзима В, IFN- γ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 и TNF- α (данные не показаны).

Во всех пробах КМ эффективность JNJ-957 в опосредовании уничтожения клеток ММ не была связана ни с характеристиками опухоли (экспрессия ВСМА или PD-L1, присутствие стандартных цитогенетических аномалий или цитогенетических аномалий высокого риска), ни с характеристиками пациента, такими как соотношение эффектор:мишень, состав Т-клеточной системы или экспрессия PD-1/HLA-DR на Т-клетках. Однако при раздельном анализе категорий пациентов уровни экспрессии ВСМА (**ФИГ. 21**) и PD-L1 (**ФИГ. 22**) были значительно выше у пациентов с РРММ по сравнению с пациентами с ВВММ, независимо от введения даратумумаба. Хотя число пациентов было небольшим, активность JNJ-957 имела обратную корреляцию с уровнями экспрессии PD-L1 у не получавших даратумумаб пациентов с РРММ (P=0,045).

Композицию иммунных клеток в пробах аспиратов КМ пациентов с ВВММ, пациентов с РРММ, не получавших даратумумаб, и пациентов с РРММ, рефрактерных к даратумумабу, оценивали для получения представления о дифференциальном эффекте JNJ-957 в пробах, полученных в трех подгруппах пациентов. В объединенной группе пациентов усиленный опосредованный JNJ-7957 лизис клеток ММ был связан с высокой частотой появления Т-клеток (P=0,034) и высоким соотношением Е : Т (P=0,029). Другие параметры, связанные с иммунной системой (число Т-клеток, Treg, Т-клеток PD-1⁺, Т-клеток HLA-DR⁺ или интактных Т-клеток), не влияли на лизис клеток ММ, опосредованный JNJ-7957.

При анализе подгрупп у пациентов с РРММ наблюдалась значительно более высокая частота появления Treg (**ФИГ. 23**) и активированных Т-клеток (определяемая по экспрессии HLA-DR) (**ФИГ. 24**) и более низкая частота появления интактных Т-клеток по сравнению с пациентами с ВВММ. Кроме того, пробы пациентов, рефрактерных к даратумумабу, содержали значительно больше Т-клеток TEMRA, чем пробы пациентов,

не получавших даратумумаб (**ФИГ. 25**). Однако в данном анализе подгрупп частота появления активированных, интактных, центральных клеток памяти (СМ), эффекторных клеток памяти (ЕМ) или Т-клеток TEMRA не была связана с ответом на JNJ-7957. Продemonстрировано, что высокое исходное процентное содержание Treg оказывает отрицательное влияние на опосредованный JNJ-957 лизис клеток ММ в пробах, полученных у пациентов с РРММ, которое было компенсировано оптимальным режимом дозирования. Оценивали лизис в пробах пациентов с ВВММ (**ФИГ. 26**), пациентов с РРММ, не получавших даратумумаб (**ФИГ. 27**), и пациентов с РРММ, рефрактерных к даратумумабу (**ФИГ. 28**), опосредованный JNJ-597 и аутогенными эффекторными клетками, дихотомизированными в соответствии с исходным процентным содержанием Treg. 50^{-й} перцентиль использовали для отнесения проб к группе «низкого» или «высокого» содержания Treg: ВВММ: низкое: $\leq 7,34\%$, высокое: $> 7,34\%$. Пациенты с РРММ, не получавшие даратумумаб: низкое $\leq 15,57\%$, высокое $> 15,57\%$. Пациенты с РРММ, рефрактерные в даратумумабу: низкое $\leq 11,24\%$, высокое $> 11,24\%$. Более высокая концентрация Treg снижала опосредованный JNJ-957 лизис клеток ММ в пробах пациентов с РРММ, не получавших даратумумаб, и пациентов с РРММ, рефрактерных к даратумумабу. Эффект Treg устранялся с помощью более высоких концентраций JNJ-957.

Доля Т-клеток PD-1⁺ и соотношение Е : Т были сходными в трех группах пациентов. Только у пациентов с ВВММ низкая частота появления Т-клеток (P=0,010) и высокая частота появления Т-клеток PD-1⁺ (P=0,048) нарушали опосредованный JNJ-957 лизис клеток ММ (данные не показаны).

Влияние лечения даратумумабом на эффективность JNJ-957 измеряли путем оценки опосредованного JNJ-957 лизиса в пробах КМ пациентов с ВВММ (n=9), ранее не получавших даратумумаб (n=18), и пациентов с РРММ, рефрактерных к даратумумабу (n=13), после 48-часовой инкубации. При относительно низких концентрациях JNJ-957 (0,0064-0,032 мкг/мл) лизис опухолевых клеток был значительно лучше у пациентов, получавших лечение даратумумабом, по сравнению с пациентами с РРММ, не получавшими даратумумаб, и пациентами с ВВММ. На **ФИГ. 29** показан процент лизиса в популяциях пациентов. Данные показаны в виде среднего значения $\pm$ станд. ош. среднего, Р-значения рассчитывали с использованием t-критерия Стьюдента.

Поскольку недавно обнаруженный иммунностимулирующий эффект DARA может способствовать положительной динамике в уменьшении опухоли, проводили анализ последовательных аспиратов КМ пациентов с ММ до и после лечения DARA (n=5). В данном случае наблюдали сопоставимую экспрессию ВСМА, но при этом улучшенный лизис клеток ММ с помощью JNJ-957 в пробах, полученных после прогрессирования заболевания во время лечения DARA, по сравнению с пробами до начала лечения DARA (средний лизис при 4,0 мкг/мл: 93% в ср. с 74%; **ФИГ. 30**). В этих аспиратах КМ процентное содержание клеток Treg (**ФИГ. 31**) и CD4⁺ (**ФИГ. 32**) было несколько снижено, в то время как процентное содержание клеток CD8⁺ (**ФИГ. 33**) было увеличено в пробах пациентов, не получавших лечение даратумумабом, в сравнении с пробами

пациентов, получавших даратумумаб. В этом исследовании пробы получали у пациентов, у которых медианная продолжительность монотерапии даратумумабом составляла 3 (1-7) месяца. В последующем исследовании с пробами, полученными у 8 пациентов с РРММ, процентное содержание Treg и Breg CD38⁺ было значительно ниже в рефрактерных к даратумумабу пробах пациентов по сравнению с пробами пациентов, ранее не получавших даратумумаб (данные не показаны).

JNJ-957-опосредованный лизис клеточной линии множественной миеломы RPMI 8226 исследовали с использованием в качестве эффекторных клеток последовательных проб МНК КМ пациентов с РРММ до и во время лечения даратумумабом. МНК ПК, подвергнутые воздействию даратумумаба, получали во время лечения даратумумабом у пациентов с хорошим ответом (либо частичным ответом, либо очень хорошим частичным ответом, либо полным ответом) и медианной продолжительностью лечения даратумумабом 11 месяцев (диапазон 7-14 месяцев). На **ФИГ. 34** показано, что опосредованный JNJ-957 лизис RPMI 8226 усиливался при использовании МНК ПК пациентов, получавших даратумумаб. В пробах МНК ПК процентное содержание клеток Treg (**ФИГ. 35**) и CD4⁺ (**ФИГ. 36**) было несколько снижено, в то время как процентное содержание клеток CD8⁺ (**ФИГ. 37**) было увеличено в пробах пациентов, не получавших лечение даратумумабом, в сравнении с пробами пациентов, получавших даратумумаб. В этом исследовании пробы получали у пациентов, у которых медианная продолжительность лечения даратумумабом составляла 3 (1-7) месяца.

Комбинацию JNJ-957 и даратумумаба также исследовали на эффективность уничтожения клеток ММ, полученных у пациентов с ВВММ или пациентов с РРММ, не получавших даратумумаб. На **ФИГ. 38** показан процент лизиса МНК КМ у пациентов с впервые выявленной ММ (ВВММ) (n=8), получавших лечение JNJ-957 (0,032-0,8 мкг/мл) отдельно или в комбинации с 10 мкг/мл даратумумаба в течение 48 часов. Наблюдаемые («О») уровни лизиса клеток ММ с помощью JNJ-957 и даратумумаба сравнивали с ожидаемыми уровнями («Е») лизиса, которые рассчитывали с допущением, что комбинаторный эффект достигается за счет кумулятивных эффектов, как указано в способах. Черными столбиками обозначено среднее по группе значение $\pm$ станд. ош. среднего. Значения Р рассчитаны с использованием парного t-критерия Стьюдента. На **ФИГ. 39** показан процент лизиса МНК ПК у пациентов с РРММ, не получавших даратумумаб. На **ФИГ. 40** показан процент лизиса МНК КМ у пациентов с РРММ, рефрактерных к даратумумабу.

Таким образом, исследование показало, что JNJ-957 оказался эффективным в пробах пациентов с впервые выявленной ММ и пациентов с ММ, получивших интенсивное предварительное лечение. Т-клетки с высоким процентным содержанием или регуляторные Т-клетки отрицательно влияли на эффективность JNJ-957 в низких дозах, однако отрицательный эффект устранялся увеличением дозы JNJ-957. Предварительное лечение даратумумабом *in vivo* повышало эффективность JNJ-957 в отношении клеток ММ.

Комбинирование JNJ-957 и даратумумаба *ex vivo* демонстрировало кумулятивную эффективность. Кроме того, предварительное лечение даратумумабом *in vivo* увеличивало эффективность биспецифического антитела BCMAxCD3 *ex vivo*.

Пример 3. Введение даратумумаба повышало эффективность блинатумумаба *ex vivo*

Чтобы оценить, способствует ли лечение даратумумабом эффективности также и других видов перенаправляющих Т-клетки терапевтических средств, клетки Raji CD19⁺ обрабатывали блинатумумабом - утвержденным FDA биспецифическим антителом CD19xCD3 BiTE для лечения острого лимфобластного лейкоза - с использованием клеток МНК ПК от 11 пациентов с ММ, не получавших даратумумаб и получавших даратумумаб, в совокупности. Аналогично результатам с JNJ-957, активность блинатумумаба была значительно повышена путем совместной инкубации с клетками МНК ПК, подвергнутыми воздействию даратумумаба, по сравнению с клетками МНК ПК, не подвергавшимися воздействию даратумумаба ($P < 0,0001$; **ФИГ. 41**). Блинатумумаб содержит аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: **53**.

SEQ ID NO: 53

DIQLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDDYDGD SYLNWYQQIPGQPPKL
LIYDASNLVSGIPPRFSGSGSGTDFTLNIHPVEKVDAATYHCQQSTEDPW
TFGGGKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKA
SGYAFSSYWMNWVKQRPGQGLEWIGQIWP GDGDTNYNGKFKGKATLTADE
SSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRETTTVGRYYYAMDYWGQGT TTVTVSS
GGGGSDIKLQQSGAELARPGASVKMSCKTSGYTFTRYTMHWVKQRPGQGL
EWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLT TDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYY
CARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSSVEGGSGGSGGSGGSGGVDDIQLTQSP
AIMSASPGEKVTMTCRASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKVASGVP
YRFGSGSGGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQWSSNPLTFGAGTKLELKNH
NNNN

Пример 4. JNJ-957 эффективно уничтожал первичные клетки пПЦЛ

Активность JNJ-957 *ex vivo* оценивали в пробах КМ от 6 пациентов с впервые выявленным пПЦЛ, характеризующимся активным развитием болезни. Лизис опухолевых клеток, опосредованный JNJ-957, в этих пробах пПЦЛ был аналогичен лизису, наблюдаемому в пробах ВВММ, подвергнутых воздействию даратумумаба, и пробах РРММ, не подвергавшихся воздействию даратумумаба, но ниже, чем в пробах пациентов с РРММ, рефрактерных к даратумумабу ($P=0,0014$) (**ФИГ. 42**). Хотя медианное соотношение Е : Т в пробах пПЦЛ было приблизительно в 8 раз ниже, степень активации как Т-клеток CD4⁺ ($P=0,0040$), так и Т-клеток CD8⁺ ($P < 0,0001$), а также степень дегрануляции Т-клеток CD8⁺ ($P=0,0141$) была выше в пробах пПЦЛ по сравнению с пробами ВВММ. Дегрануляция Т-клеток CD4⁺ была аналогична дегрануляции, наблюдаемой при ВВММ.

МНК КМ получили у 6 пациентов с пПЦЛ и инкубировали с JNJ-957 (0,0064-4,0

мкг/мл) или контрольными антителами 3930, BC3B4 и 7008 (4,0 мкг/мл) в течение 48 часов, после чего выжившие опухолевые клетки CD138⁺, а также Т- и NK-клетки подсчитывали с помощью анализа способом проточной цитометрии. Данные выражали в виде среднего % лизиса клеток $\pm$ станд. ош. среднего. Все эксперименты проводили в двух повторностях.

Пример 5. Комбинирование биспецифического антитела GPRC5D $\times$ CD3 с даратумумабом

Для дополнительной оценки того, способствует ли лечение даратумумабом эффективности также и других видов перенаправляющих Т-клетки терапевтических средств, клетки RPMI обрабатывали биспецифическим антителом GPRC5D $\times$ CD3 с использованием клеток МНК ПК от 11 пациентов с ММ, не получавших даратумумаб и получавших даратумумаб, в совокупности (пробы получали у тех же пациентов, которые приведены в примерах выше). В качестве контроля использовали антитела, в которых домены VH/VL, связывающие CD3 или GPRC5D, были заменены на нулевые домены, связывающие посторонние антигены (gp120), (контроль mAb 3930 null $\times$ null, контроль mAb 7008: Null $\times$ CD3, контроль mAb GPRC5D $\times$ null). Антитела исследовали в концентрации 0,00064-4,0 мкг/мл. Биспецифическое антитело GPRC5D $\times$ CD3 опосредовало лизис клеток ММ как в пробах, не подвергавшихся воздействию даратумумаба, так и в рефрактерных к даратумумабу пробах со сходной активностью (**ФИГ. 43**).

Комбинацию биспецифического антитела GPRC5D $\times$ CD3 и даратумумаба также исследовали на эффективность уничтожения клеток ММ, полученных у пациентов с ВВММ или пациентов с РРММ, не получавших даратумумаб. На **ФИГ. 44** показан процент лизиса МНК КМ пациентов с первичной ММ, опосредованного биспецифическим антителом GPRC5D $\times$ CD3 (0,0128-0,8 мкг/мл), отдельно или в комбинации с 0,1 мкг/мл даратумумаба, в течение 48 часов. Наблюдаемые («О») уровни лизиса клеток ММ при использовании биспецифического антитела GPRC5D $\times$ CD3 и даратумумаба сравнивали с ожидаемыми уровнями («Е») лизиса, которые рассчитывали с допущением, что комбинаторный эффект достигается за счет кумулятивных эффектов, как указано в способах. Черными столбиками обозначено среднее по группе значение $\pm$ станд. ош. среднего. Р-значения рассчитывали с помощью парного t-критерия Стьюдента. Совместная инкубация с даратумумабом усиливала лизис клеток ММ биспецифическим антителом GPRC5D $\times$ CD3 кумулятивным образом.

Биспецифическое антитело GPRC5D $\times$ CD3 содержит GPRC5D-связывающее плечо GC5B596 и CD3-связывающее плечо CD3B219. Аминокислотные последовательности GC5B596 показаны в **таблице 8**. Аминокислотные последовательности CD3B219 показаны в **таблице 4**.

Биспецифическое антитело GPRC5D $\times$ CD3, используемое в экспериментах, описано в WO20180037651A1 и содержит следующие последовательности:

GPRC5D-связывающий домен, содержащий HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1,

LCDR2 и LCDR3 с SEQ ID NO: 43, 44, 45, 446, 47 и 48 соответственно, и CD3-связывающий домен, содержащий HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с SEQ ID NOs: 33, 34, 35, 36, 37 и 38 соответственно;

GPRC5D-связывающий домен, содержащий VH с SEQ ID NO: 49 и VL с SEQ ID NO: 50 и CD3-связывающий домен содержит VH с SEQ ID NO: 39 и VL с SEQ ID NO: 40; и

первую тяжелую цепь (HC1) с SEQ ID NO: 51, первую легкую цепь (LC1) с SEQ ID NO: 52, вторую тяжелую цепь (HC2) с SEQ ID NO: 41 и вторую легкую цепь (LC2) с SEQ ID NO: 42.

Биспецифическое антитело GPRC5DхCD3 представляет собой изотип IgG4.

HC1 содержит замены S228P, F234A и L235A.

HC2 содержит замены S228P, F234A, L235A, F405L и R409K.

Таблица 8.

PS3B27	Регион	Последовательность	SEQ ID NO:
GC5B596	HCDR1	GYTMN	43
	HCDR2	LINPYNSDTNYAQLQG	44
	HCDR3	VALRVALDY	45
	LCDR1	KASQNVATHVG	46
	LCDR2	SASYRYS	47
	LCDR3	QQYNRYPYT	48
	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTGY TMNWVRQAPGQGLEWMGLINPYNSDTNYAQL LQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYY CARVALRVALDYWGQGLTVTVSS	49
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVATHV GWYQQKPGKAPKRLIYSASYRYSRVPSRFSGSG SGTEFTLTISNLPEDFATYYCQQYNRYPYTFG QGTEKLEIK	50
	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTGY TMNWVRQAPGQGLEWMGLINPYNSDTNYAQL LQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYY CARVALRVALDYWGQGLTVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKRVES KYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW	51

		QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	
	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVATHV GWYQQKPGKAPKRLIYSASYRYSQVPSRFSGSG SGTEFTLTISNLQPEDFATYYCQQYNRYPTFG QGTEKLEIKKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL ISDFYPGAVTVAWKGDSSPVKAGVETTTPSKQS NNKYAASSYLSLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS	52

Пример 6. Комбинации перенаправляющих Т-клетки терапевтических средств с антителами к CD38

Эффект комбинирования дополнительных перенаправляющих Т-клетки терапевтических средств с антителами к CD38 оценивали так же, как описано в примерах 1-5. Исследован кумулятивный или синергический эффект комбинаций, опосредующий уничтожение опухолевых клеток, на которые нацелены перенаправляющие Т-клетки терапевтические средства (*т. е.* опухолевых клеток, экспрессирующих антиген, который связывает перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство). Влияние предварительного лечения антителами к CD38 на эффективность перенаправляющих Т-клетки терапевтических средств оценивали так, как описано в примерах в настоящем документе.

К видам перенаправляющих Т-клетки терапевтических средств, которые исследуют в комбинации с антителами к CD38, относятся биспецифические антитела PSMAxCD3, TMEF2xCD3, CD123xCD3 и CD33xCD3.

Примером биспецифического антитела PSMAxCD3 является антитело PS3B27, содержащее PSMA-связывающий домен PSMB127 и CD3-связывающий домен CD3B219. В **таблице 9** показаны аминокислотные последовательности антитела PS3B27. Аминокислотные последовательности CD3B219 показаны в **таблице 4**.

Пример биспецифического антитела PSMAxCD3, которое используется в экспериментах, содержит следующие последовательности:

PSMA-связывающий домен, содержащий HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с SEQ ID NO: 54, 55, 56, 9, 10 и 59 соответственно, и CD3-связывающий домен, содержащий HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с SEQ ID NOs: 33, 34, 35, 36, 37 и 38 соответственно;

PSMA-связывающий домен, содержащий VH с SEQ ID NO: 60 и VL с SEQ ID NO: 61 и CD3-связывающий домен, содержащий VH с SEQ ID NO: 39 и VL с SEQ ID NO: 40; и первую тяжелую цепь (HC1) с SEQ ID NO: 62, первую легкую цепь (LC1) с SEQ ID NO: 63, вторую тяжелую цепь (HC2) с SEQ ID NO: 41 и вторую легкую цепь (LC2) с SEQ ID NO: 42.

Биспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой изотип IgG4.

HC1 содержит замены S228P, F234A и L235A.

HC2 содержит замены S228P, F234A, L235A, F405L и R409K.

Таблица 9.

	Регион	Последовательность	SEQ ID NO:
PSMB127	HCDR1	SDAMH	54
	HCDR2	EISGSGGYTNYADSVKG	55
	HCDR3	DSYDSSLYVGDYFDY	56
	LCDR1	RASQSVSSYLA	9
	LCDR2	DASNRAT	10
	LCDR3	QQRSNWPLT	59
	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKSDA MHWVRQAPGKGLEWVSEISGSGGYTNYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARDSYDSSLYVGDYFDYWGQGTLLTVSS	60
	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGS GTDFTLTISLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGQ GTKVEIK	61
	HC	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKSDA MHWVRQAPGKGLEWVSEISGSGGYTNYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARDSYDSSLYVGDYFDYWGQGTLLTVSSASTK GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGKTKYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGP PCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK	62
	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGS GTDFTLTISLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC	63

Примером биспецифического антитела к TMEFF2xCD3 является антитело TMCB150, содержащее TMEFF2-связывающее плечо TMEB762 и CD3-связывающее плечо CD3B376. В **таблице 10** показаны аминокислотные последовательности плеча TMEB762. В **таблице 11** показаны аминокислотные последовательности плеча CD3B376.

Примером биспецифического антитела к TMEFF2xCD3, которое используется в экспериментах, является антитело TMCB150, содержащее следующие

последовательности:

TMEFF2-связывающий домен, содержащий HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с SEQ ID NO: 64, 65, 66, 67, 68 и 69 соответственно, и CD3-связывающий домен, содержащий HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с SEQ ID NOs: 74, 75, 76, 77, 78 и 79 соответственно;

TMEFF2-связывающий домен, содержащий VH с SEQ ID NO: 70 и VL с SEQ ID NO: 71 и CD3-связывающий домен, содержащий VH с SEQ ID NO: 80 и VL с SEQ ID NO: 81; и

первую тяжелую цепь (HC1) с SEQ ID NO: 72, первую легкую цепь (LC1) с SEQ ID NO: 73, вторую тяжелую цепь (HC2) с SEQ ID NO: 82 и вторую легкую цепь (LC2) с SEQ ID NO: 83.

Биспецифическое антитело к TMEFF2xCD3 представляет собой изотип IgG4.

HC1 содержит замены S228P, F234A и L235A.

HC2 содержит замены S228P, F234A, L235A, F405L и R409K.

Таблица 10.

	Регион	Последовательность	SEQ ID NO:
TMEB762	HCDR1	SYSMS	64
	HCDR2	VISGSGGFTDYADSVKG	65
	HCDR3	MPLNSPHDY	66
	LCDR1	RASQGIRNDLG	67
	LCDR2	AASSLQS	68
	LCDR3	LQDYNPLT	69
	VH	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYS MSWVRQAPGKGLEWVSVISGSGGFTDYADSVK GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RMPLNSPHDYWGQGTLTVSS	70
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLG WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFATYYCLQDYNPLTFGG GTKVEIK	71
	HC	VQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYS MSWVRQAPGKGLEWVSVISGSGGFTDYADSVKG RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR MPLNSPHDYWGQGTLTVSSASTKGPSVFPLAP CSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKT YTCNV D HKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPE AAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPV	72

		LDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK	
	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLG WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFATYYCLQDYNPLTFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC	73

Таблица 11.

	Регион	Последовательность	SEQ ID NO:
CD3B396	HCDR1	NNNAAWS	74
	HCDR2	RTYYRSKWLYDYAVSVKS	75
	HCDR3	GYSSSFYD	76
	LCDR1	TGTSSNIGTYKFVS	77
	LCDR2	EVSKRPS	78
	LCDR3	VSYAGSGTLL	79
	VH	QVQLQQSGPRLVLRPSQTLSTCAISGDSV FNNNAAWSWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKW LYDYAVSVKSRITVNPDTSRNQFTLQLNSVTPED TALYYCARGYSSSFYDWGQGTLLTVSS	80
	VL	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSNIGTYKFV SWYQQHPDKAPKVLLYEVSQRPSGVSSRFSGSK SGNTASLTISGLQAEDQADYHCVSYAGSGTLLF GGGTKLTVL	81
	HC	QVQLQQSGPRLVLRPSQTLSTCAISGDSVFNNN AAWSWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWLYDYA VSVKSRITVNPDTSRNQFTLQLNSVTPEDTALY YCARGYSSSFYDWGQGTLLTVSSASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLG TKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCP APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFLLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSLGK	82
	LC	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSNIG TYKFVSWYQQHPDKAPKVLLYEVSQRPSGVSS RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDQADYHCVSYAG SGTLLFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKA GVETTTSPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKS HRS	83

	YSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	
--	------------------------	--

Примером биспецифического антитела к CD33хCD3 является антитело C3CB189, содержащее CD33-связывающее плечо C33B904 и CD3-связывающее плечо CD3B376. В **таблице 12** показаны аминокислотные последовательности плеча C33B904. Аминокислотные последовательности плеча CD3B376 показаны в **таблице 11**.

Примером биспецифического антитела к CD33хCD3, которое используется в экспериментах, является антитело к C3CB189, содержащее следующие последовательности:

CD33-связывающий домен, содержащий HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с SEQ ID NO: 84, 85, 86, 87, 88 и 89 соответственно, и CD3-связывающий домен, содержащий HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с SEQ ID NOs: 74, 75, 76, 77, 78 и 79 соответственно;

CD33-связывающий домен, содержащий VH с SEQ ID NO: 90 и VL с SEQ ID NO: 91 и CD3-связывающий домен, содержащий VH с SEQ ID NO: 80 и VL с SEQ ID NO: 81; и первую тяжелую цепь (HC1) с SEQ ID NO: 92, первую легкую цепь (LC1) с SEQ ID NO: 93, вторую тяжелую цепь (HC2) с SEQ ID NO: 82 и вторую легкую цепь (LC2) с SEQ ID NO: 83.

Биспецифическое антитело к CD33хCD3 представляет собой изотип IgG4.

HC1 содержит замены S228P, F234A и L235A.

HC2 содержит замены S228P, F234A, L235A, F405L и R409K.

Таблица 12.

	Регион	Последовательность	SEQ ID NO:
C33B904	HCDR1	DYAMH	84
	HCDR2	GIGWSGGSIVYADSVKG	85
	HCDR3	DSPYGDFFDY	86
	LCDR1	KSSQTVFYSSNNKNYLA	87
	LCDR2	WASTRKS	88
	LCDR3	QHYYSTPYT	89
	VH	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYA MHWVRQAPGKGLEWVSGIGWSGGSIVYADSV KGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTALYYC AKDSPYGDFFDYGWGQGLTVTVSS	90
	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTVFYSSN NKNYLAWYQQKPGQPPKLLISWASTRKS GVPDRFSGSGSGTDFTLTSSLQAEDVAVYYCQHYYST PYTFGQGTKLEIK	91
	HC	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYA MHWVRQAPGKGLEWVSGIGWSGGSIVYADSV KGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTALYYC AKDSPYGDFFDYGWGQGLTVTVSSASTKGPSVFP	92

		LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TKTYTCNVNDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCP APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLGLGK	
	LC	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTVFYSSN NKNYLAWYQQKPGQPPKLLISWASTRKSQVDP RFGSGSGTDFTLTIVSSSLQAEDVAVYYCQHYYS TPYTFGGGTKLEIKKAAPSVTLFPPSSEELQANK ATLVCLISDFYPGAVTVAWKGDSPPVKAGVET TTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSQC VTHEGSTVEKTVAPTECS	93

Примером биспецифического антитела к CD123хCD3 является антитело 8747, содержащее CD123-связывающее плечо I3RB218 и CD3-связывающее плечо CD3B219. Антитело 8747 описано в WO2016036937A1. В **таблице 13** показаны аминокислотные последовательности плеча I3RB218. Аминокислотные последовательности плеча CD3B219 показаны в **таблице 4**.

Примером биспецифического антитела к CD123хCD3, которое используется в экспериментах, является антитело 8747, содержащее следующие последовательности:

CD123-связывающий домен, содержащий HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с SEQ ID NO: 94, 95, 96, 9, 10 и 59 соответственно, и CD3-связывающий домен, содержащий HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с SEQ ID NOs: 33, 34, 35, 36, 37 и 38 соответственно;

CD123-связывающий домен, содержащий VH с SEQ ID NO: 100 и VL с SEQ ID NO: 61 и CD3-связывающий домен, содержащий VH с SEQ ID NO: 39 и VL с SEQ ID NO: 40; и первую тяжелую цепь (HC1) с SEQ ID NO: 102, первую легкую цепь (LC1) с SEQ ID NO: 63, вторую тяжелую цепь (HC2) с SEQ ID NO: 41 и вторую легкую цепь (LC2) с SEQ ID NO: 42.

Биспецифическое антитело к CD123хCD3 представляет собой изотип IgG4.

HC1 содержит замены S228P, F234A и L235A.

HC2 содержит замены S228P, F234A, L235A, F405L и R409K.

Таблица 13.

	Регион	Последовательность	SEQ ID NO:
I3RB218	HCDR1	GYWMH	94
	HCDR2	AIRSDGSSKYYADSVKG	95
	HCDR3	DGVIEDTFDY	96
	LCDR1	RASQSVSSYLA	9

	LCDR2	DASNRAT	10
	LCDR3	QQRSNWPLT	59
	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYW MHWVRQAPGKGLEWVSAIRSDGSSKYYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKDGVIEDTFDYWGQGTTLVTVSS	100
	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGS GTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGQ GTKVEIK	61
	HC	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYW MHWVRQAPGKGLEWVSAIRSDGSSKYYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKDGVIEDTFDYWGQGTTLVTVSSASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCP APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL LPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLGLK	102
	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGS GTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC	63

Для оценки влияния предварительного лечения антителами к CD38 на эффективность уничтожения опухоли посредством перенаправляющих Т-клетки терапевтических средств опухолевые клетки выделяют у субъектов, имеющих опухоли с экспрессией антигена, с которым связывается перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, например, CD123, CD33, PSMA, TMEFF2 и т. п., или используют стабильные линии опухолевых клеток. Уничтожение опухолевых клеток оценивают *ex vivo* путем совместной инкубации опухолевых клеток с МНК ПК, полученными у субъектов, получавших антитело к CD38 или не получавших антитело к CD38, как описано в примерах, а процент лизиса опухолевых клеток оценивают в каждой группе в отдельном примере. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, вместе или по отдельности с антителом к CD38, инкубируют с клетками-мишенями и эффекторными клетками и проводят сравнительную оценку уничтожения опухолевых клеток, опосредованное терапевтическими средствами в комбинации или в отдельности.

Влияние антитела к CD38 на опосредованное биспецифическим антителом к

CD123хCD3 уничтожение опухолевых клеток оценивали с использованием в качестве клеток-мишеней CD123-положительных опухолевых клеток, таких как клетки опухоли ОМЛ, или клеточных линий, таких как клеточные линии ОМЛ KG1a, HLA-60 или MOLM13.

Влияние антитела к CD38 на опосредованное биспецифическим антителом к CD33хCD3 уничтожение опухолевых клеток оценивали с использованием в качестве клеток-мишеней CD33-положительных опухолевых клеток, таких как клетки опухоли ОМЛ, или клеточных линий, таких как клеточные линии ОМЛ KG1a, HLA-60 или MOLM13.

Влияние антитела к CD38 на опосредованное биспецифическим антителом к TMEFF2хCD3 уничтожение опухолевых клеток оценивали с использованием в качестве клеток-мишеней TMEFF2-положительных опухолевых клеток, таких как клетки LnCP.

Влияние антитела к CD38 на опосредованное биспецифическим антителом к PSMAхCD3 уничтожение опухолевых клеток оценивали с использованием в качестве клеток-мишеней TMEFF2-положительных опухолевых клеток, таких как клетки LnCP.

В качестве эффекторных клеток применяли МНК ПК или МНК КМ, выделенные у субъектов, которые получали или не получали лечение антителом к CD38.

Специалистам в данной области будет очевидно, что предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения допускают множество изменений и модификаций и что такие изменения и модификации могут быть сделаны без отклонения от сущности изобретения. Таким образом, предполагается, что прилагаемые пункты формулы изобретения включают все такие эквивалентные вариации, которые соответствуют истинной сущности и объему настоящего изобретения.

Описания каждого патента, патентной заявки и публикации, цитируемой или описанной в этом документе, полностью включены в настоящий документ путем ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества биспецифического антитела BCMAxCD3 для лечения рака, причем у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению предшествующим противораковым терапевтическим средством.

2. Способ по п. 1, в котором биспецифическое антитело BCMAxCD3 содержит BCMA-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 23, HCDR2 с SEQ ID NO: 24, HCDR3 с SEQ ID NO: 25, LCDR1 с SEQ ID NO: 26, LCDR2 с SEQ ID NO: 27 и LCDR3 с SEQ ID NO: 28, и CD3-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 33, HCDR2 с SEQ ID NO: 34, HCDR3 с SEQ ID NO: 35, LCDR1 с SEQ ID NO: 36, LCDR2 с SEQ ID NO: 37 и LCDR3 с SEQ ID NO: 38.

3. Способ по п. 2 или 3, в котором BCMA-связывающий домен содержит VH с SEQ ID NO: 29 и VL SEQ ID NO: 30 и CD3-связывающий домен содержит VH с SEQ ID NO: 39 и VL с SEQ ID NO: 40.

4. Способ по любому из пп. 1-3, в котором биспецифическое антитело BCMAxCD3 представляет собой изотип IgG4 и содержит фенилаланин в положении 405 и аргинин в положении 409 в HC1, а также лейцин в положении 405 и лизин в положении 409 в HC2, в котором нумерация остатков соответствует каталогу ЕС.

5. Способ по п. 4, в котором биспецифическое антитело к BCMAxCD3 дополнительно содержит пролин в положении 228, аланин в положении 234 и аланин в положении 235 как в HC1, так и в HC2.

6. Способ по любому из пп. 1-5, в котором биспецифическое антитело BCMAxCD3 содержит HC1 с SEQ ID NO: 31, LC1 с SEQ ID NO: 32, HC2 с SEQ ID NO: 41 и LC2 с SEQ ID NO: 42.

7. Способ по любому из пп. 1-6, в котором рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль.

8. Способ по п. 7, в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой множественную миелому.

9. Способ по п. 8, в котором множественная миелома представляет собой множественную миелому высокого риска.

10. Способ по п. 9, в котором субъект с множественной миеломой высокого риска имеет одну или более хромосомных аномалий, содержащих:

- a) t(4;14)(P16;q32);
- b) t(14;16)(q32;q23);
- c) del17p;
- d) 1qAmp;
- e) t(4;14)(p16;q32) и t(14;16)(q32;q23);
- f) t(4;14)(p16;q32) и del17p;
- g) t(14;16)(q32;q23) и del17p; или
- h) t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23) и del17p или любую их комбинацию.

11. Способ по любому из пп. 1-10, в котором у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению антителом к CD38, леналиномидом, бортезомибом, помалидомидом, карфилзомибом, элтозумабом, иксазомибом, мелфаланом или талидомидом или любой их комбинацией.

12. Способ по п. 11, в котором у субъекта наблюдается рецидив при лечении антителом к CD38.

13. Способ по любому из пп. 1-12, в котором антитело к CD38 содержит HCDR1 с SEQ ID NO: 6, HCDR2 с SEQ ID NO: 7, HCDR3 с SEQ ID NO: 8, LCDR1 с SEQ ID NO: 9, LCDR2 с SEQ ID NO: 10 и LCDR3 с SEQ ID NO: 11.

14. Способ по любому из пп. 1-13, в котором антитело к CD38 содержит VH с SEQ ID NO: 4 и VL с SEQ ID NO: 5.

15. Способ по любому из пп. 1-14, в котором выделенное антитело к CD38 представляет собой изотип IgG1.

16. Способ по любому из пп. 1-15, в котором антитело к CD38 содержит HC с SEQ ID NO: 12 и LC с SEQ ID NO: 13.

17. Способ по любому из пп. 1-12, в котором антитело к CD38 содержит

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

18. Способ по п. 17, в котором антитело к CD38 представляет собой изотип IgG1.

19. Способ по любому из пп. 1-18, в котором субъектом является человек.

20. Способ по любому из пп. 1-19, дополнительно включающий введение субъекту одного или более противораковых терапевтических средств.

21. Способ по п. 20, в котором один или более методов лечения рака выбирают из группы, состоящей из трансплантации аутогенных стволовых клеток (ASCT), лучевой терапии, хирургического вмешательства, химиотерапевтического препарата, иммуномодулятора и средства для таргетной противораковой терапии.

22. Способ по п. 21, в котором один или более противораковых препаратов выбирают из группы, состоящей из леналидомида, талидомида, помалидомида, бортезомиба, карфилзомиба, элтозумаба, иксазомиба, мелфалана, преднизона или дексаметазона или любой их комбинации.

23. Способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества биспецифического антитела GPRC5DxCD3 для лечения рака, причем у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению предшествующим противораковым терапевтическим средством.

24. Способ по п. 23, в котором биспецифическое антитело GPRC5DxCD3 содержит GPRC5D-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 43, HCDR2 с SEQ ID NO: 44, HCDR3 с SEQ ID NO: 45, LCDR1 с SEQ ID NO: 46, LCDR2 с SEQ ID NO: 47 и LCDR3 с SEQ ID NO: 48, и CD3-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 33, HCDR2 с

SEQ ID NO: 34, HCDR3 с SEQ ID NO: 35, LCDR1 с SEQ ID NO: 36, LCDR2 с SEQ ID NO: 37 и LCDR3 с SEQ ID NO: 38.

25. Способ по п. 23 или 24, в котором GPRC5D-связывающий домен содержит VH с SEQ ID NO: 49 и VL с SEQ ID NO: 50 и CD3-связывающий домен содержит VH с SEQ ID NO: 39 и VL с SEQ ID NO: 40.

26. Способ по любому из пп. 23-25, в котором биспецифическое антитело GPRC5DхCD3 представляет собой изотип IgG4 и содержит фенилаланин в положении 405 и аргинин в положении 409 в HC1, а также лейцин в положении 405 и лизин в положении 409 в HC2, в котором нумерация остатков соответствует каталогу ЕС.

27. Способ по п. 26, в котором биспецифическое антитело к GPRC5DхCD3 дополнительно содержит пролин в положении 228, аланин в положении 234 и аланин в положении 235 как в HC1, так и в HC2.

28. Способ по любому из пп. 23-27, в котором биспецифическое антитело GPRC5DхCD3 содержит HC1 с SEQ ID NO: 51, LC1 с SEQ ID NO: 52, HC2 с SEQ ID NO: 41 и LC2 с SEQ ID NO: 42.

29. Способ по любому из пп. 23-28, в котором рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль или солидную опухоль.

30. Способ по п. 29, в котором рак представляет собой множественную миелому, лимфому, меланому, плазмноклеточный лейкоз, рак молочной железы, рак эндометрия, рак яичника, рак легкого, рак желудка, рак предстательной железы, почечную карциному, рак печени, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак пищевода, рак мочевого пузыря или карциному шейки матки.

31. Способ по п. 30, в котором множественная миелома представляет собой множественную миелому высокого риска.

32. Способ по п. 31, в котором субъект с множественной миеломой высокого риска имеет одну или более хромосомных аномалий, содержащих:

- a) t(4;14)(p16;q32);
- b) t(14;16)(q32;q23);
- c) del17p;
- d) 1qAmp;
- e) t(4;14)(p16;q32) и t(14;16)(q32;q23);
- f) t(4;14)(p16;q32) и del17p;
- g) t(14;16)(q32;q23) и del17p; или
- h) t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23) и del17p или любую их комбинацию.

33. Способ по любому из пп. 23-32, в котором у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению антителом к CD38, леналиномидом, бортезомибом, помалидомидом, карфилзомибом, элтозумабом, иксазомибом, мелфаланом или талидомидом или любой их комбинацией.

34. Способ по п. 33, в котором у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению антителом к CD38.

35. Способ по любому из пп. 23-34, в котором антитело к CD38 содержит HCDR1 с SEQ ID NO: 6, HCDR2 с SEQ ID NO: 7, HCDR3 с SEQ ID NO: 8, LCDR1 с SEQ ID NO: 9, LCDR2 с SEQ ID NO: 10 и LCDR3 с SEQ ID NO: 11.

36. Способ по любому из пп. 23-35, в котором антитело к CD38 содержит VH с SEQ ID NO: 4 и VL с SEQ ID NO: 5.

37. Способ по любому из пп. 23-36, в котором выделенное антитело к CD38 представляет собой изотип IgG1.

38. Способ по любому из пп. 23-37, в котором антитело к CD38 содержит HC с SEQ ID NO: 12 и LC с SEQ ID NO: 13.

39. Способ по любому из пп. 23-34, в котором антитело к CD38 содержит

a) VH с SEQ ID NO: 14 и VL с SEQ ID NO: 15;

b) VH с SEQ ID NO: 16 и VL с SEQ ID NO: 17;

c) VH с SEQ ID NO: 18 и VL с SEQ ID NO: 19; или

d) VH с SEQ ID NO: 20 и VL с SEQ ID NO: 21.

40. Способ по п. 39, в котором антитело к CD38 представляет собой изотип IgG1.

41. Способ по любому из пп. 23-40, в котором субъектом является человек.

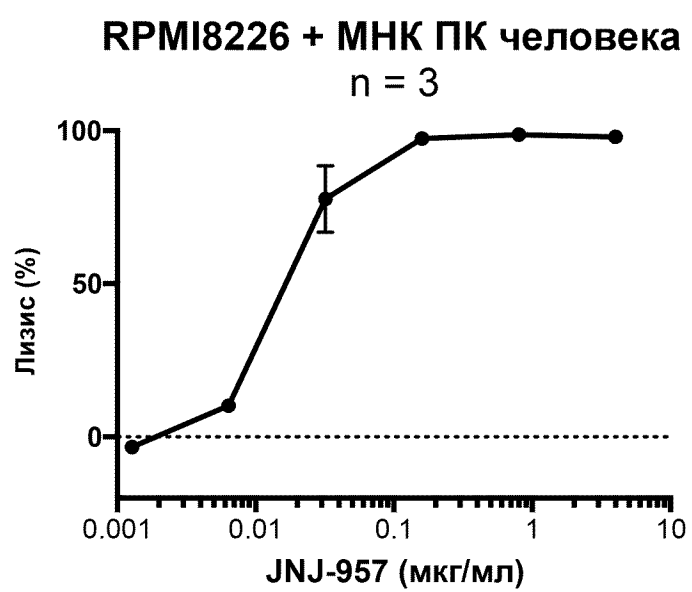
42. Способ по любому из пп. 23-41, дополнительно включающий введение субъекту одного или более противораковых терапевтических средств.

43. Способ по п. 42, в котором один или более методов лечения рака выбирают из группы, состоящей из трансплантации аутогенных стволовых клеток (ASCT), лучевой терапии, хирургического вмешательства, химиотерапевтического препарата, иммуномодулятора и средства для таргетной противораковой терапии.

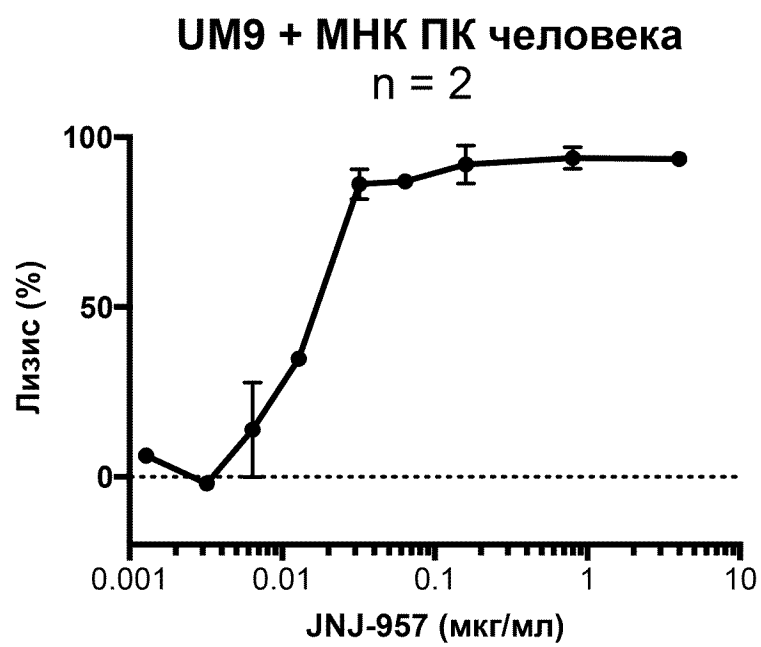
44. Способ по п. 42, в котором один или более методов лечения рака выбирают из группы, состоящей из леналидомида, талидомида, помалидомида, бортезомиба, карфилзомиба, элтозумаба, иксазомиба, мелфалана, дексаметазона, винкристина, циклофосфамида, гидроксидаунорубицина, преднизона, ритуксимаба, иматиниба, дазатиниба, нилотиниба, босутиниба, понатиниба, бафетиниба, саракатиниба, тозасертиба или данусертиба, цитарабина, даунорубицина, идарубицина, митоксантрона, гидроксимочевина, децитабина, кладрибина, флударабина, топотекана, этопозид-6-тиогуанина, кортикостероида, метотрексата, 6-меркаптопурина, азациитидина, триоксида мышьяка и полностью транс-ретиноевой кислоты или любых их комбинаций.

По доверенности

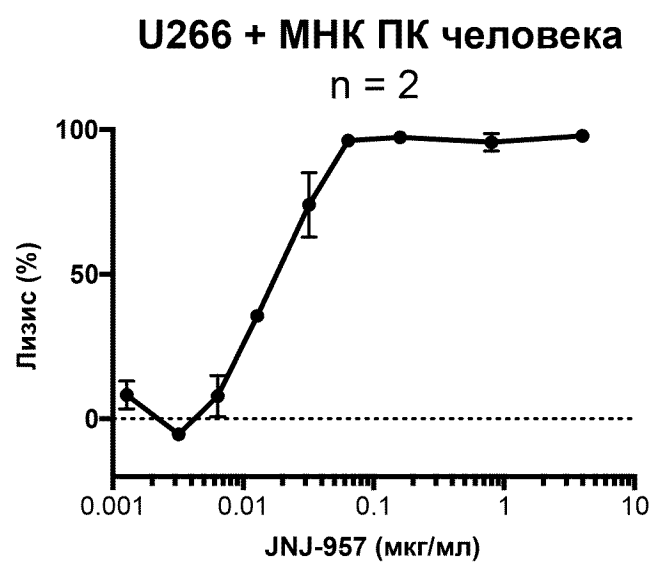
ФИГ. 1



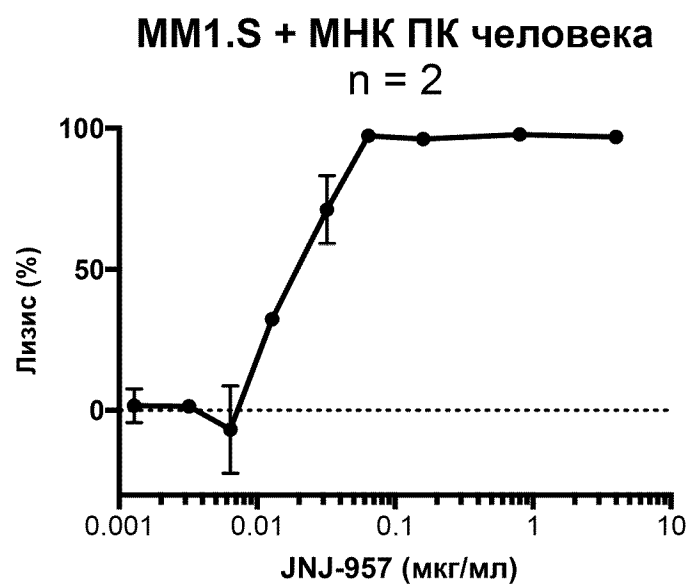
ФИГ. 2



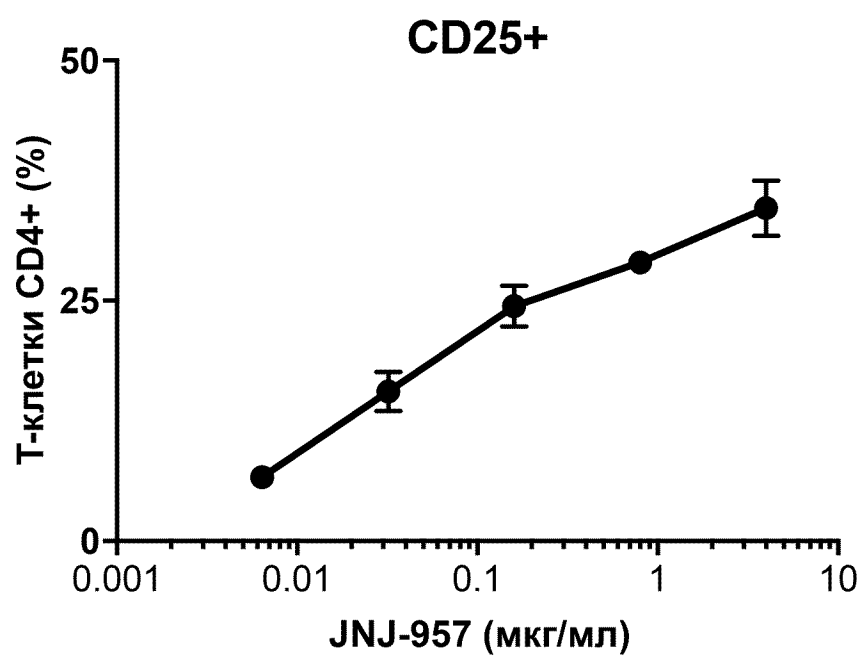
ФИГ. 3



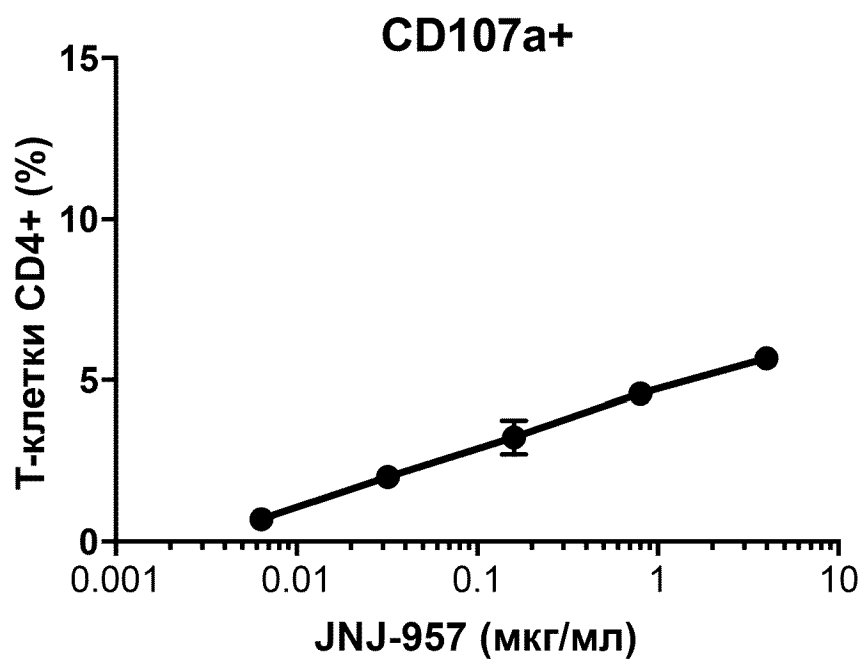
ФИГ. 4



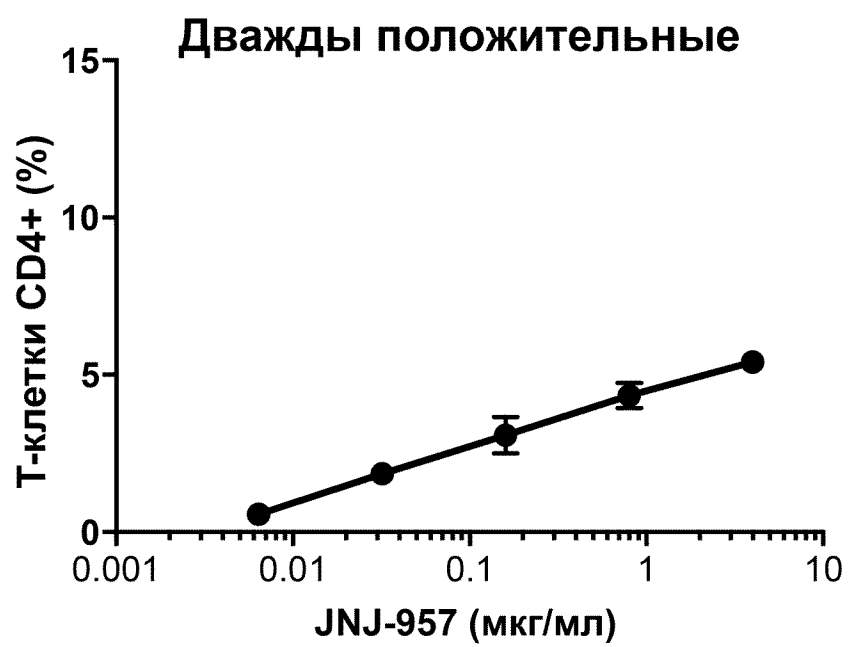
ФИГ. 5



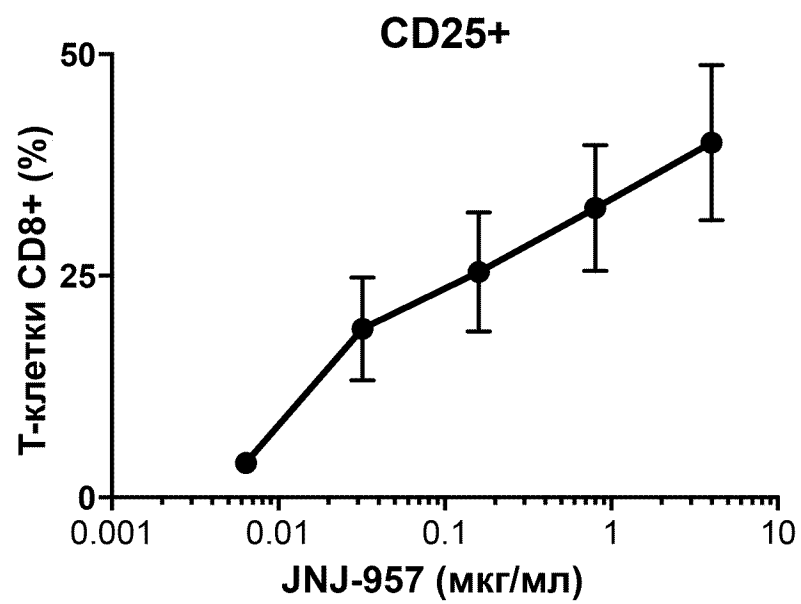
ФИГ. 6



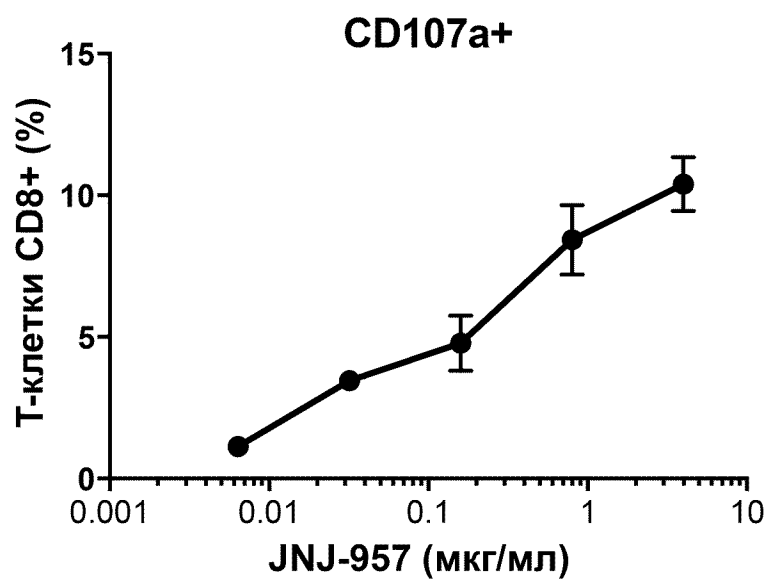
ФИГ. 7



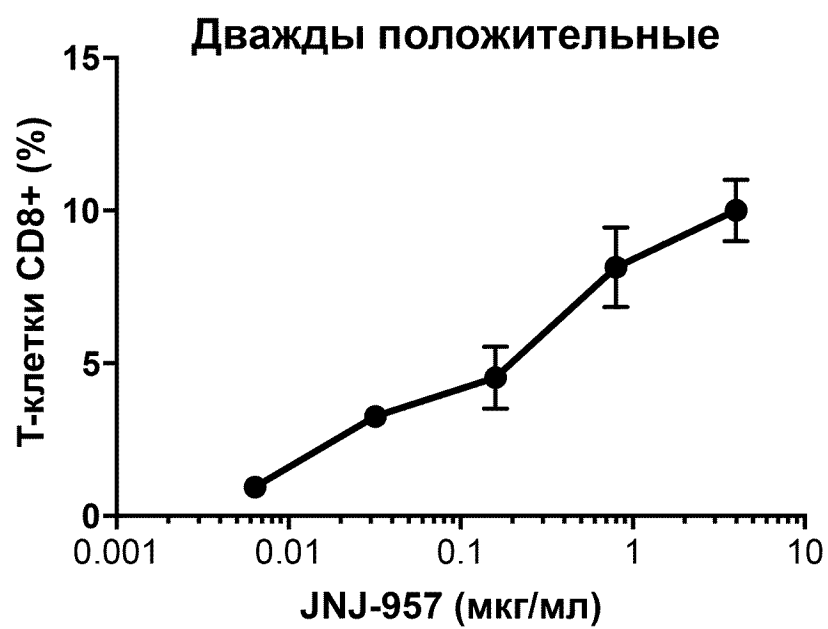
ФИГ. 8



ФИГ. 9

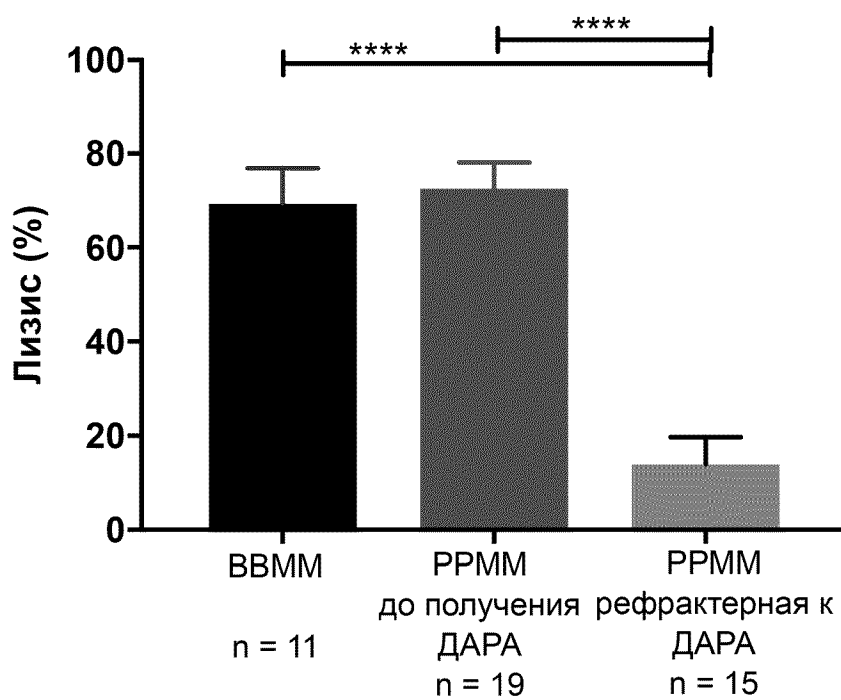


ФИГ. 10

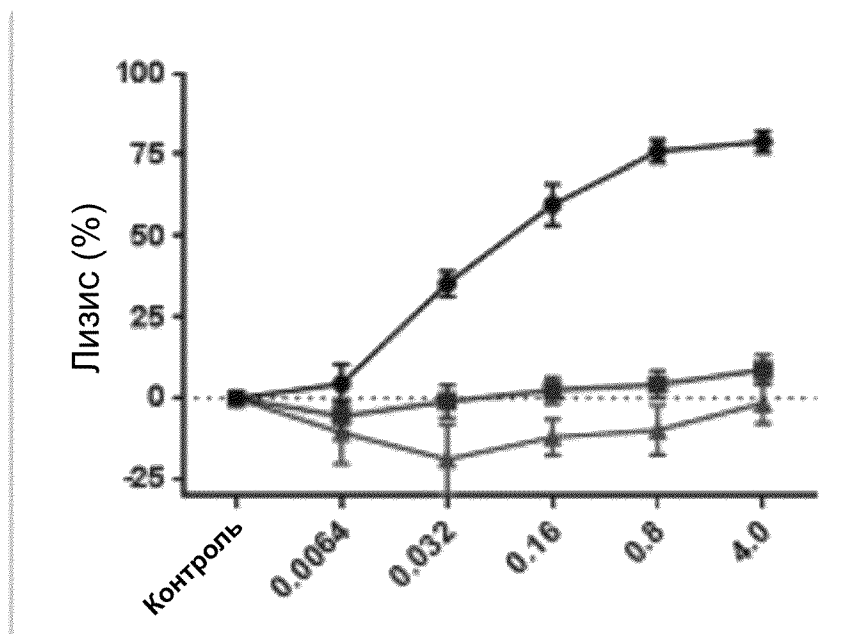


ФИГ. 11

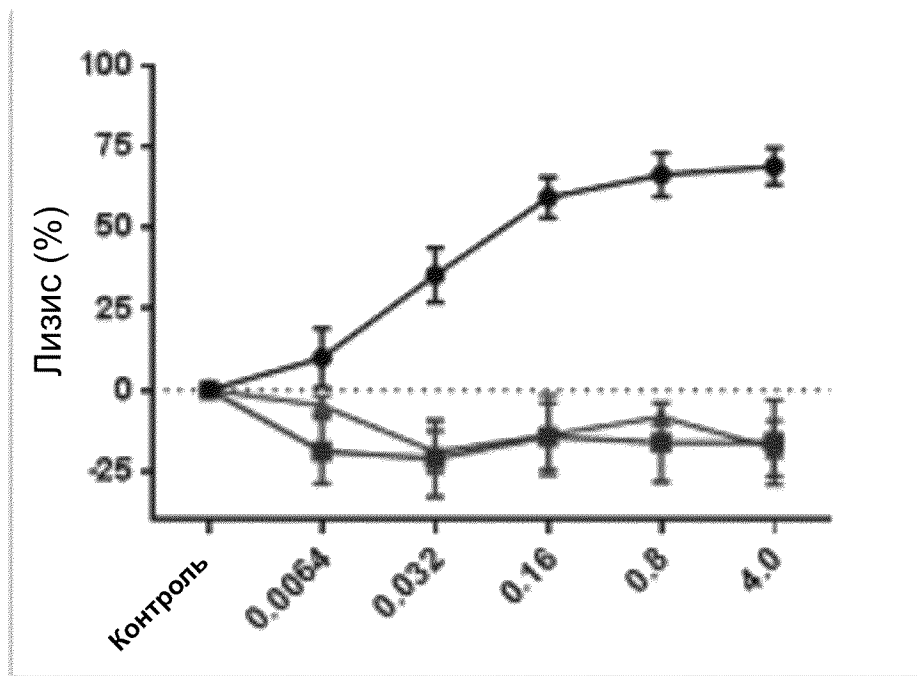
**Опосредованное 10 мкг/мл даратумумаба
Лизис клеток ММ**



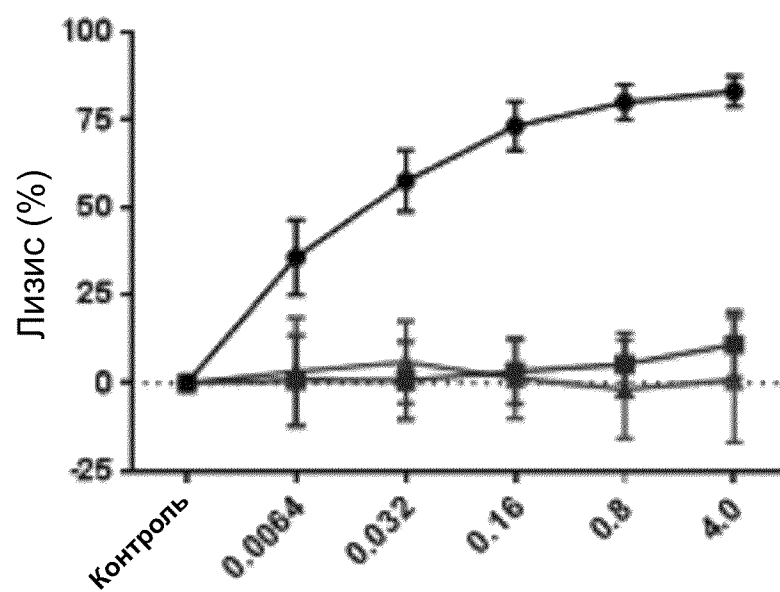
ФИГ. 12



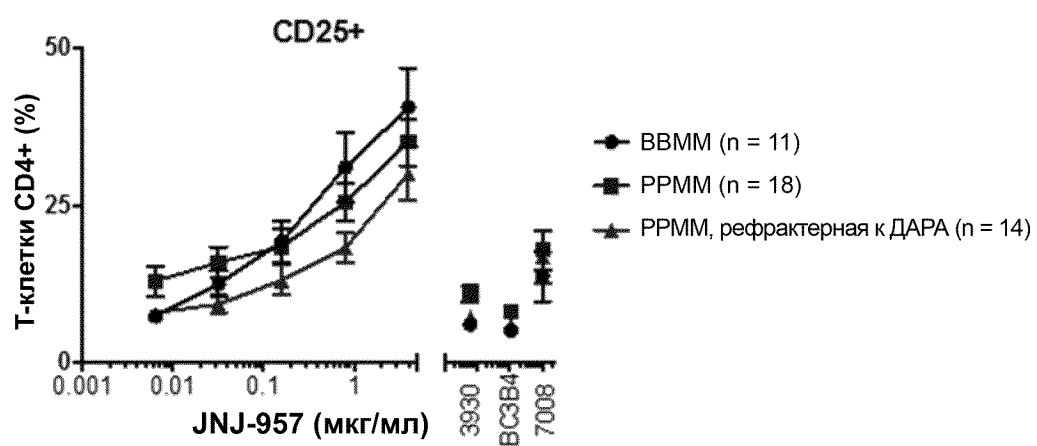
ФИГ. 13



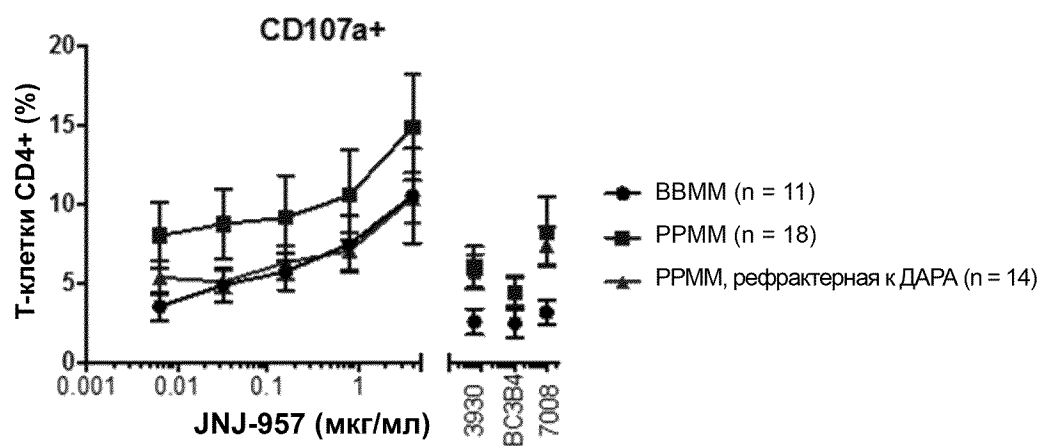
ФИГ. 14



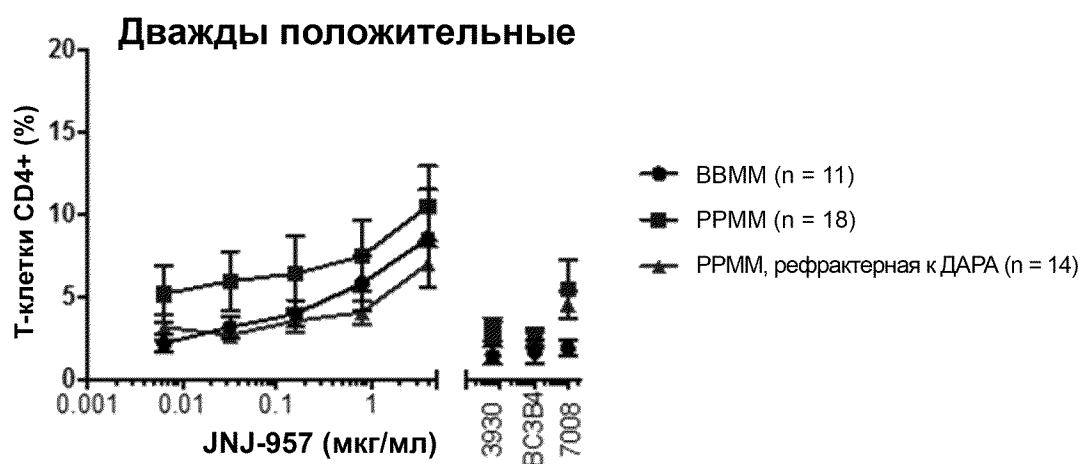
ФИГ. 15



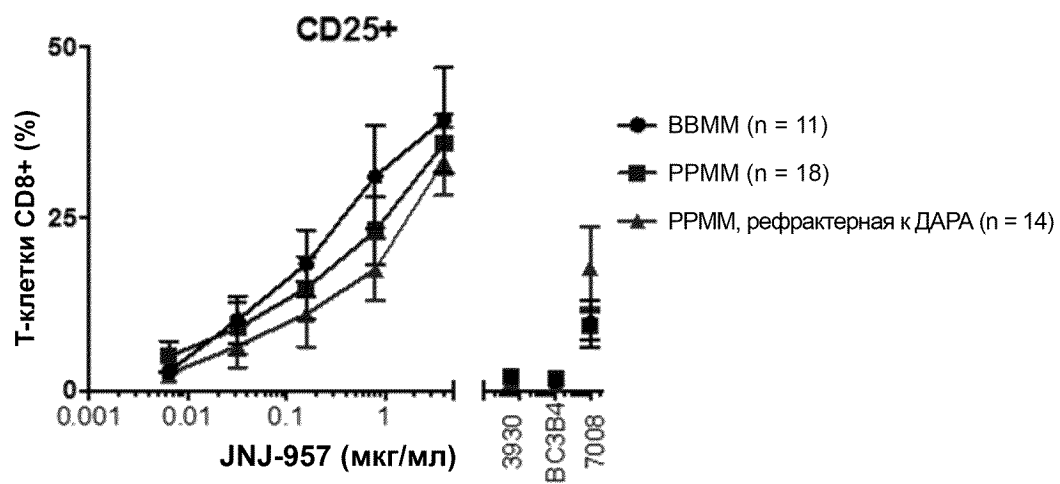
ФИГ. 16



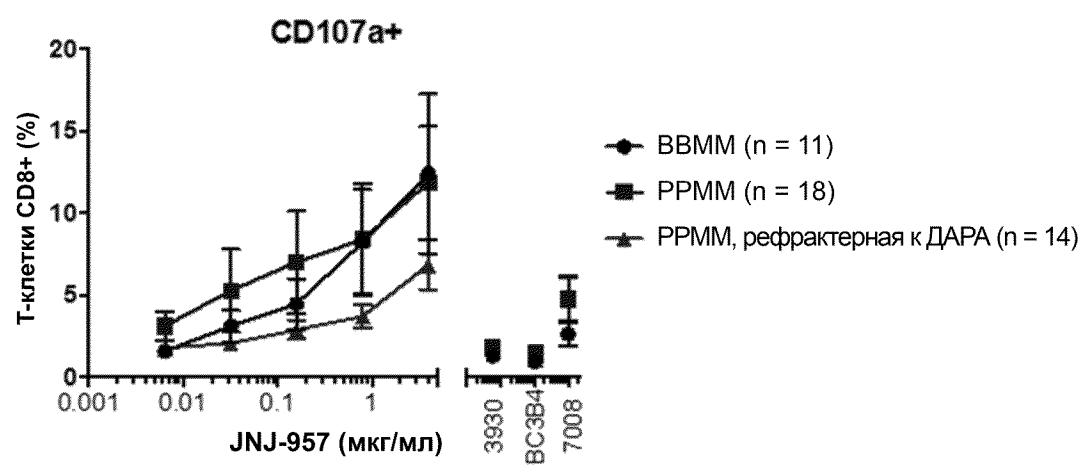
ФИГ. 17



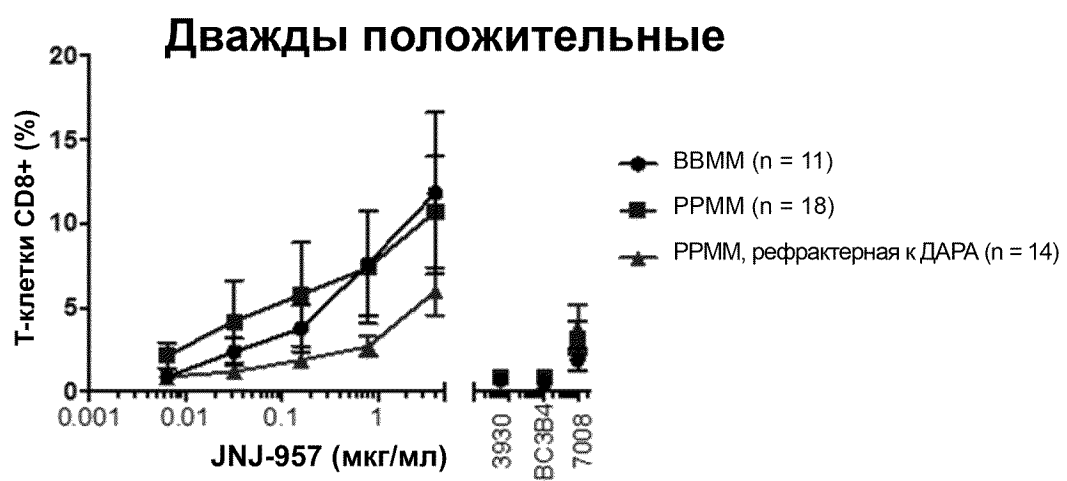
ФИГ. 18



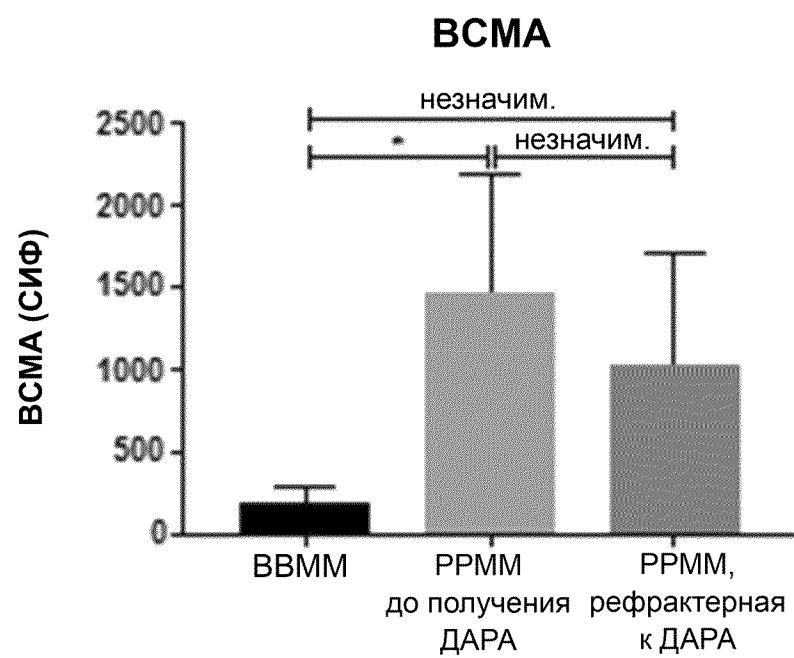
ФИГ. 19



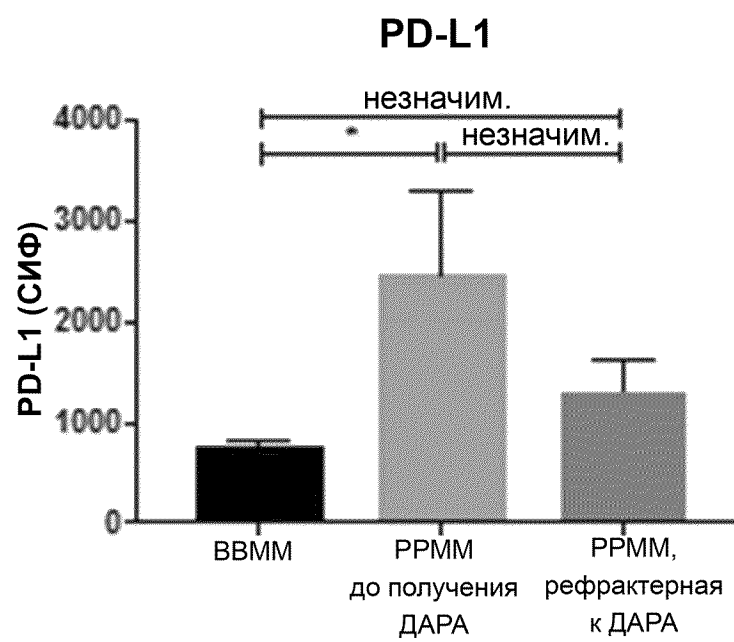
ФИГ. 20



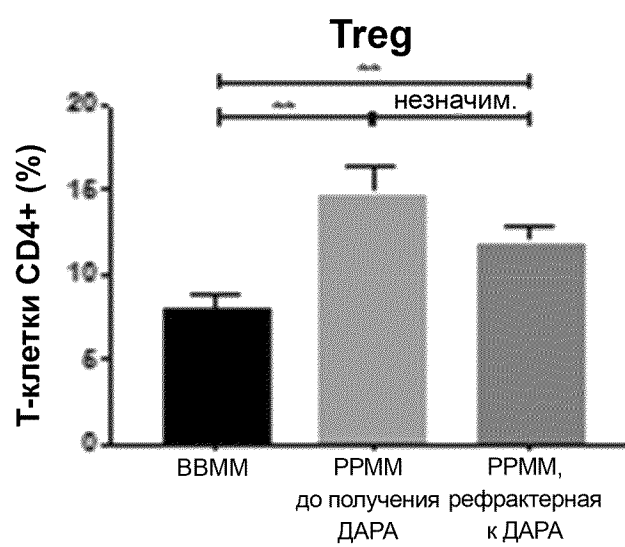
ФИГ. 21



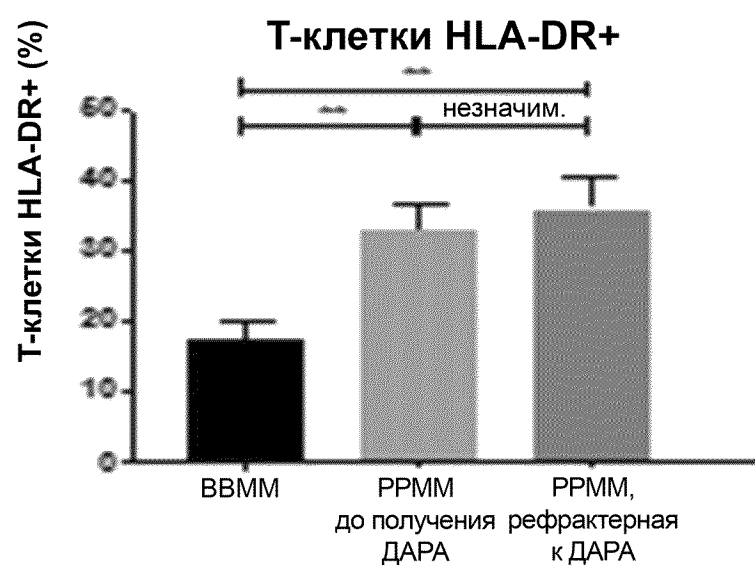
Фиг. 22



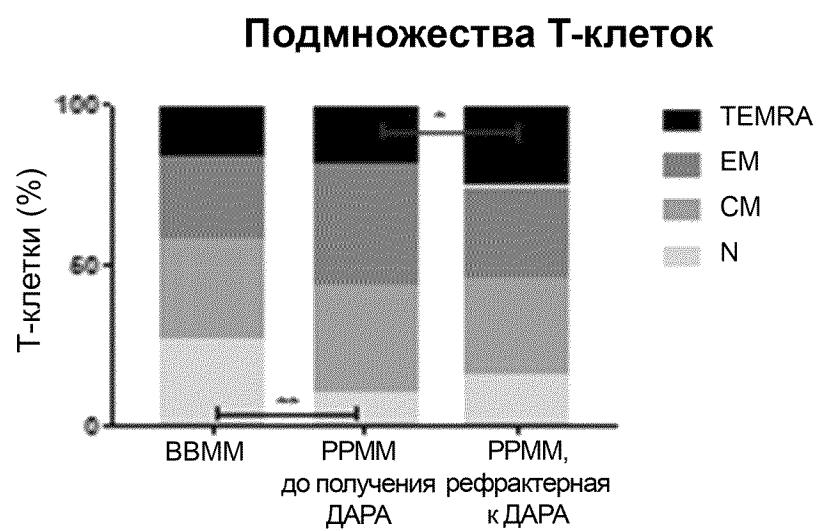
ФИГ. 23



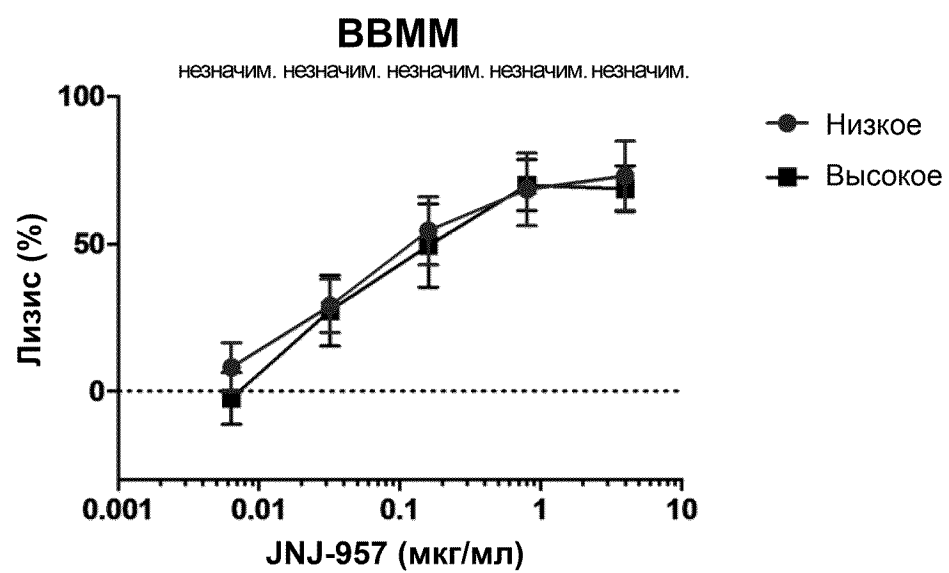
ФИГ. 24



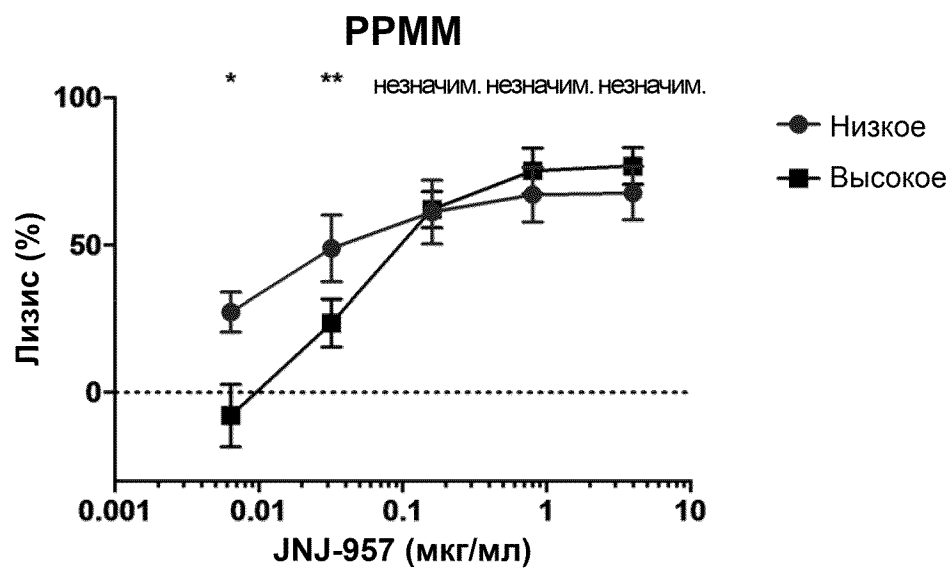
ФИГ. 25



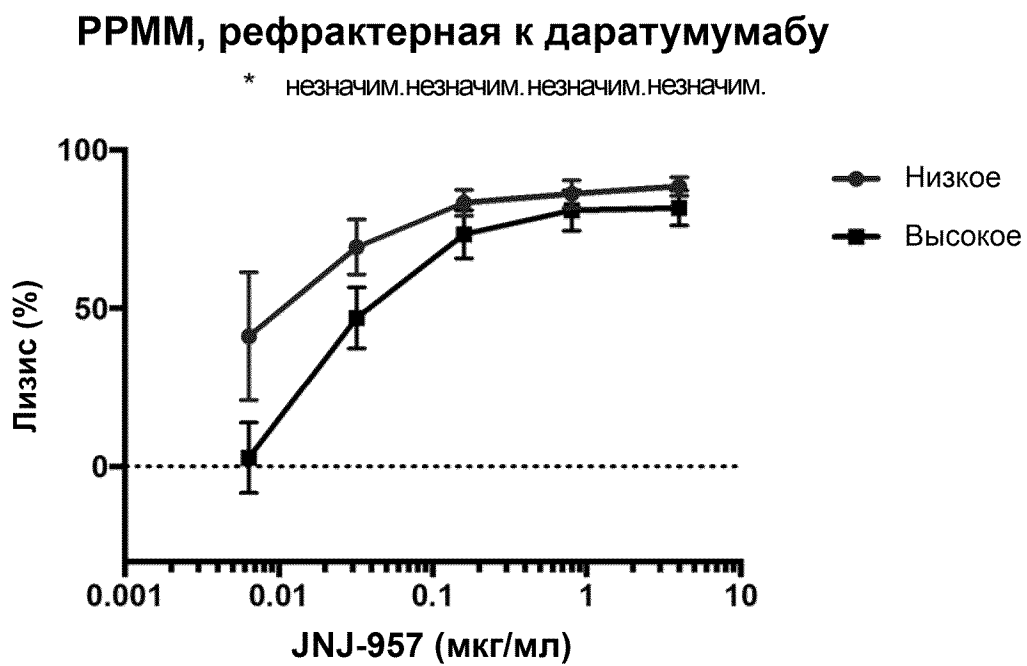
ФИГ. 26



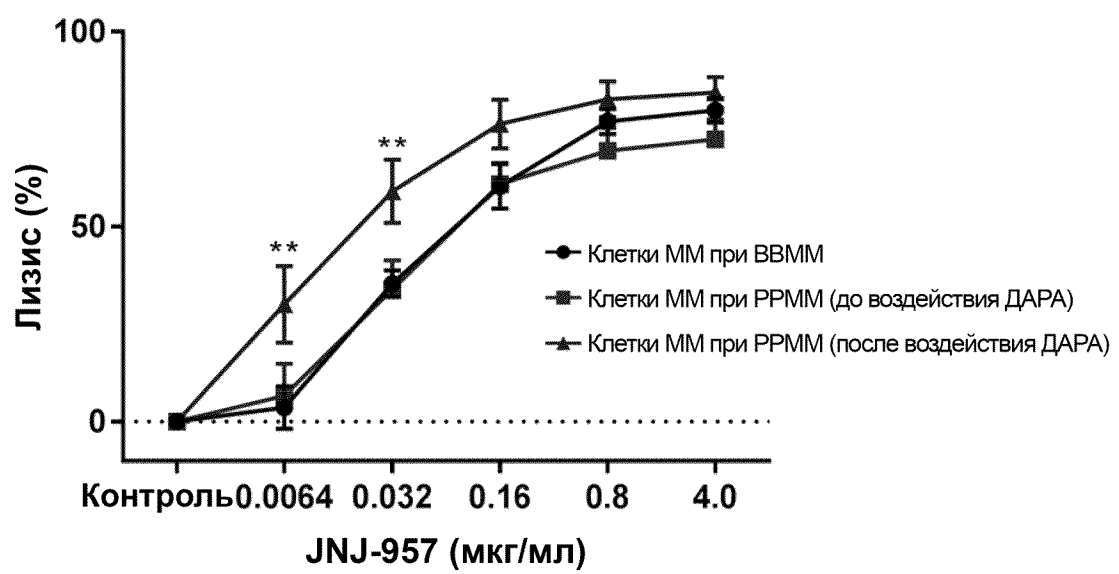
ФИГ. 27



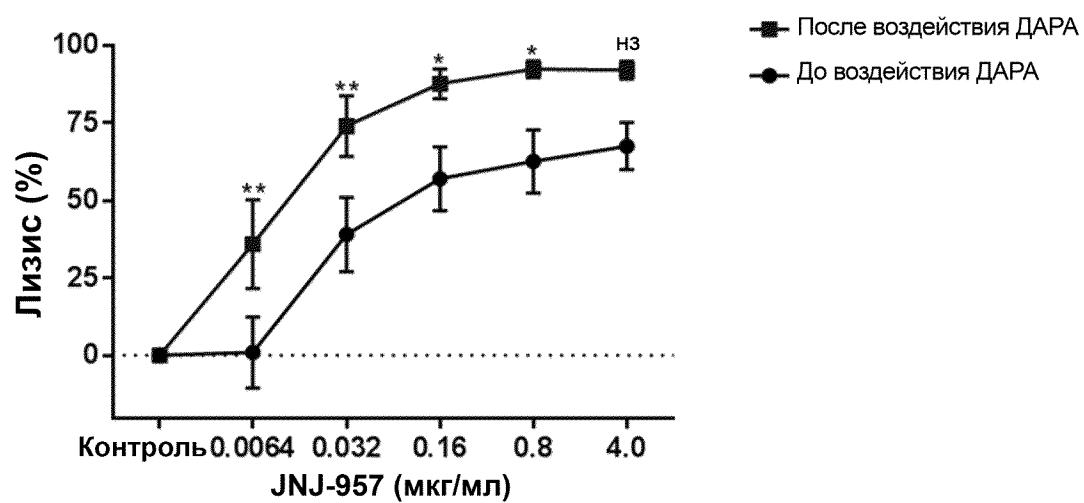
ФИГ. 28



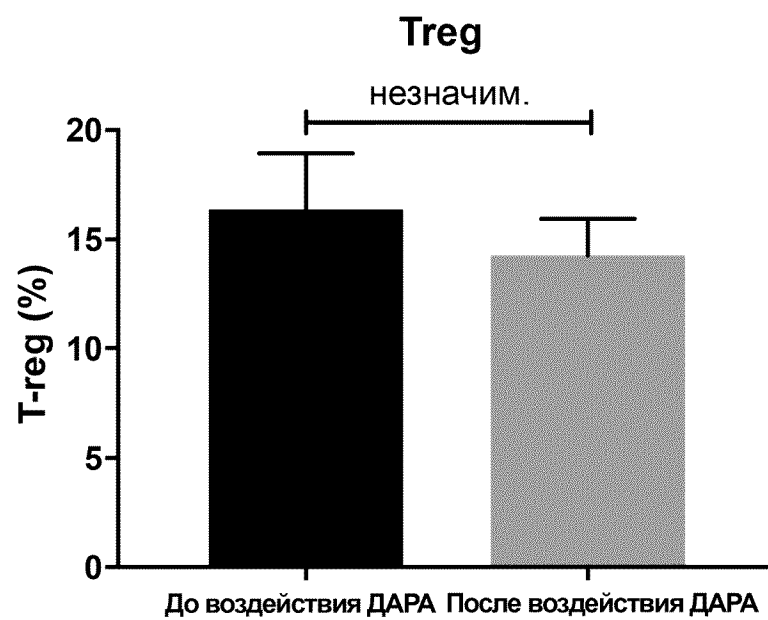
ФИГ. 29



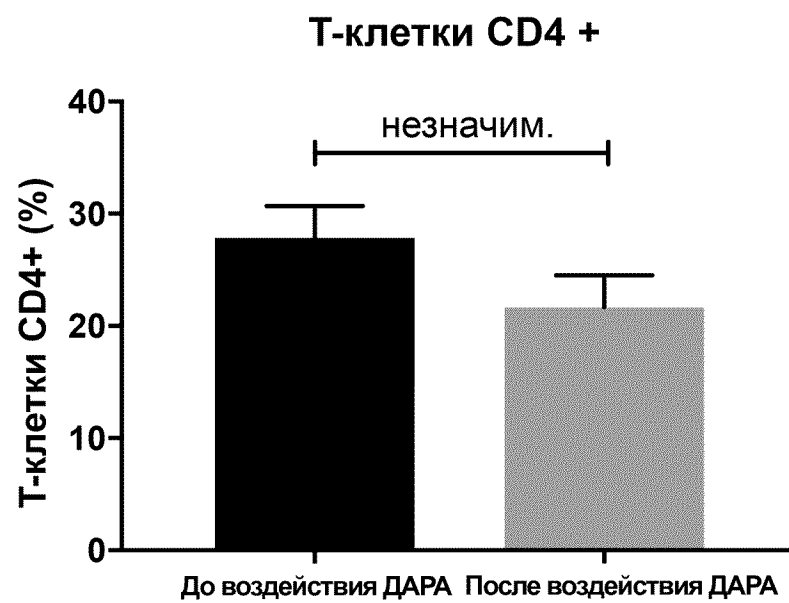
ФИГ. 30



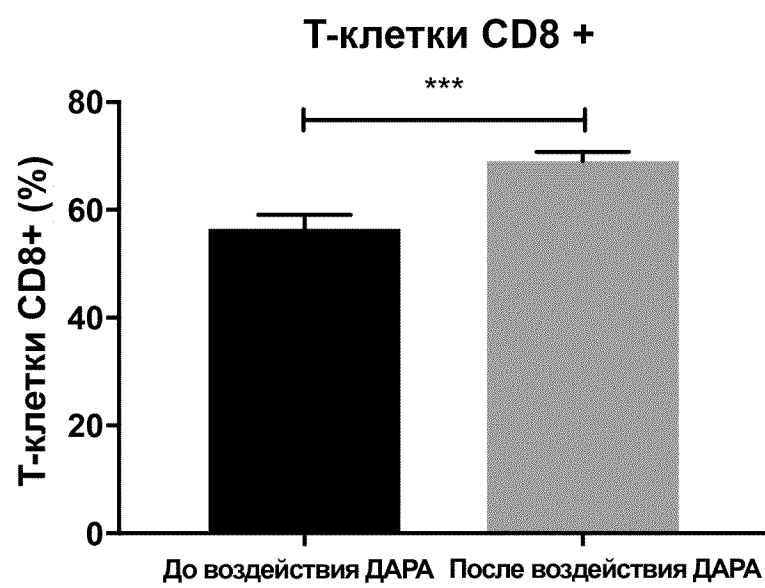
ФИГ. 31



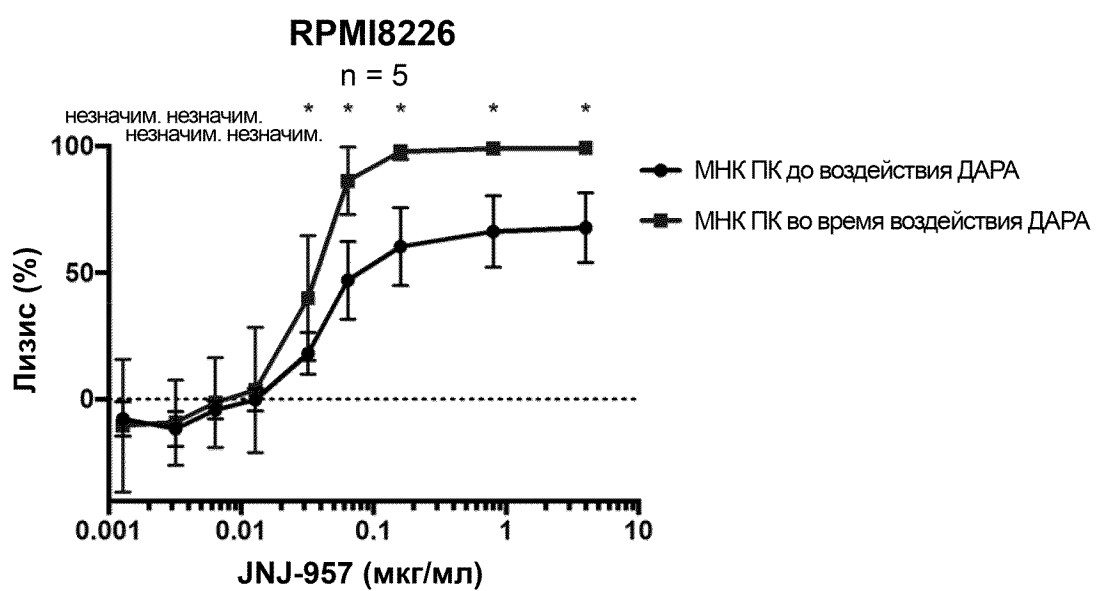
ФИГ. 32



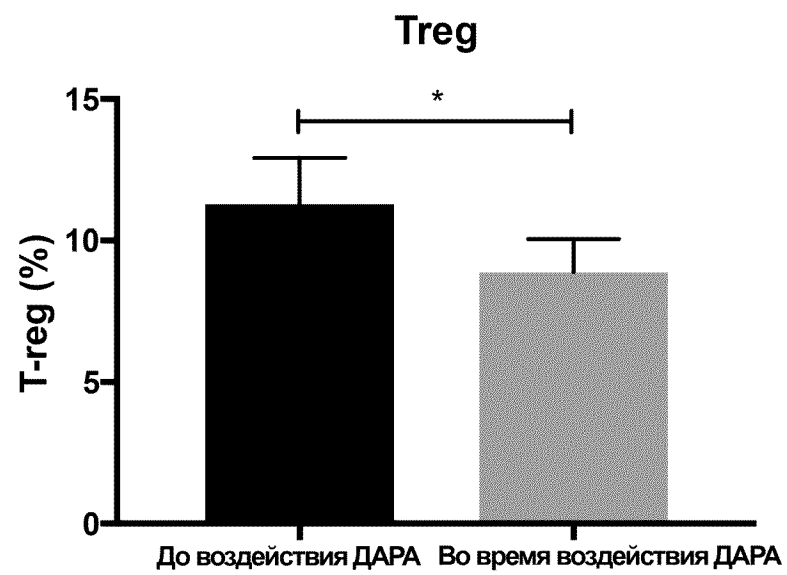
ФИГ. 33



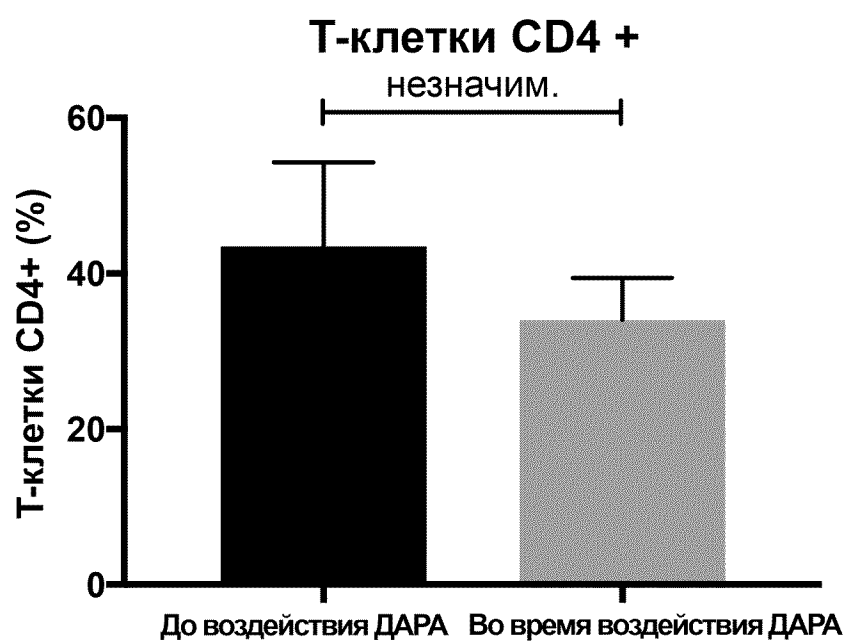
ФИГ. 34



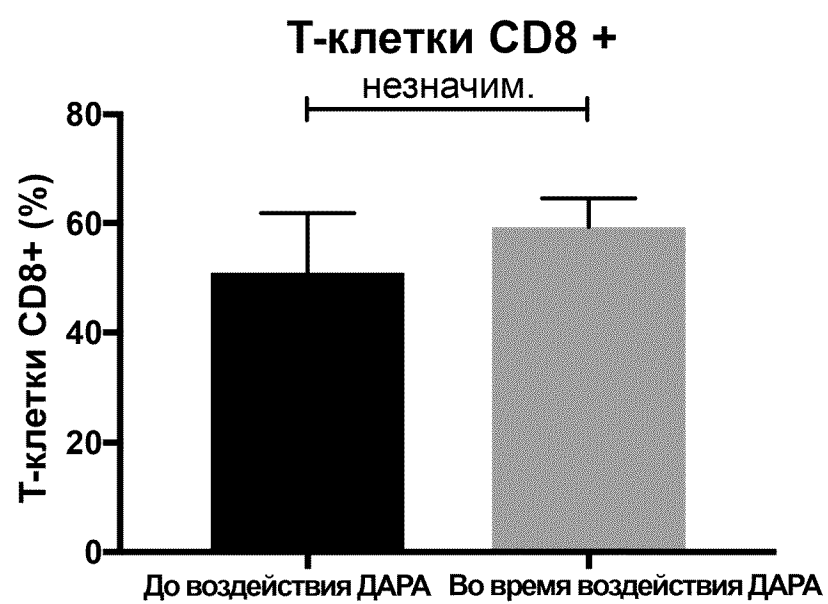
ФИГ. 35



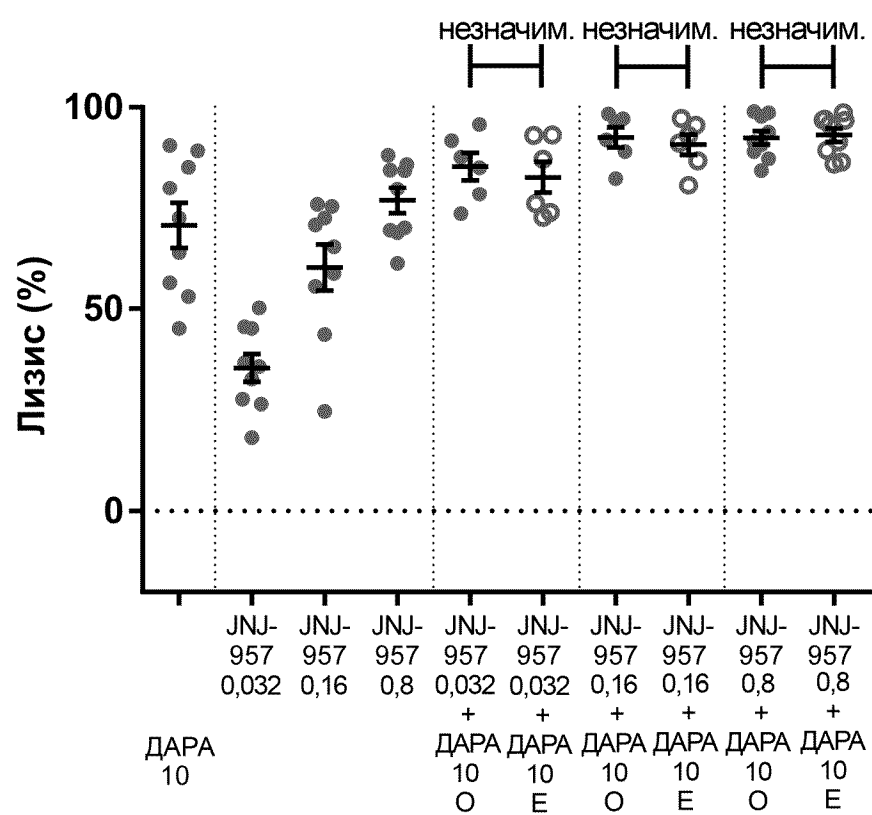
ФИГ. 36



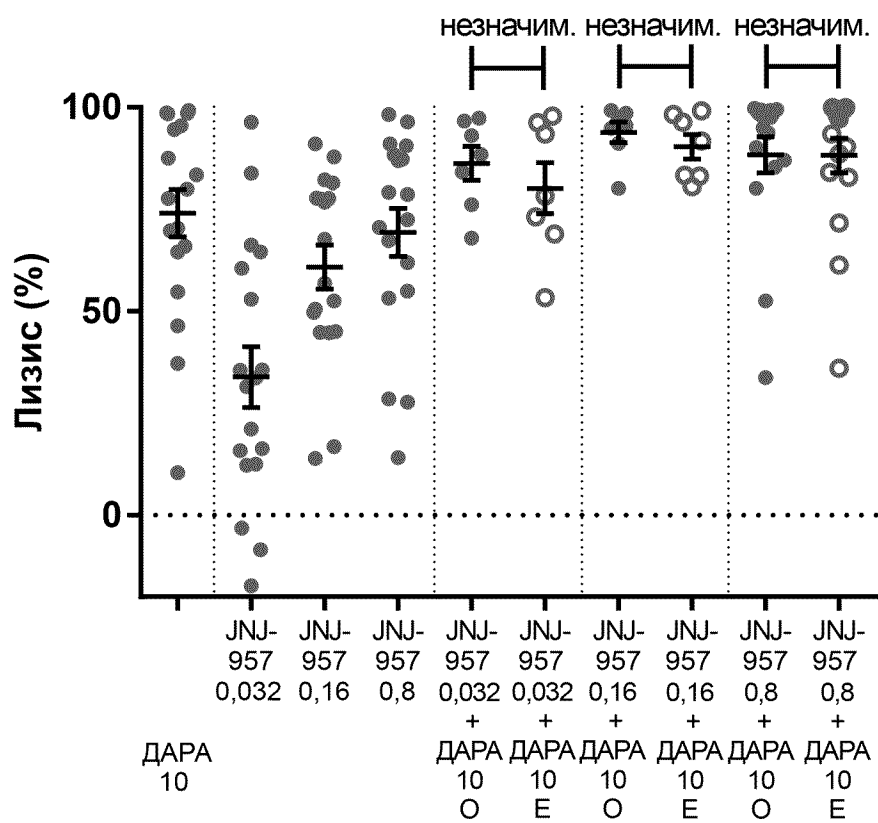
ФИГ. 37



ФИГ. 38

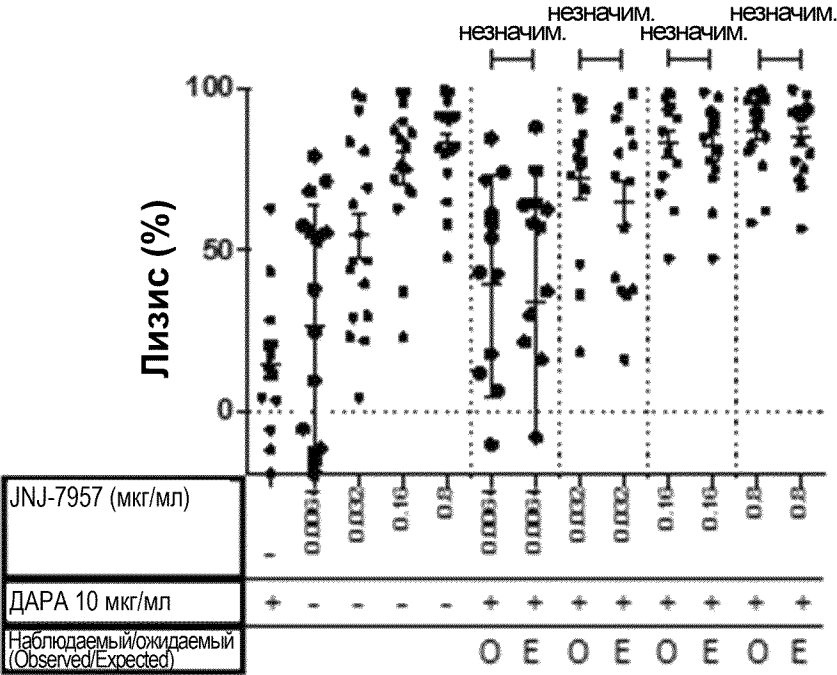


ФИГ. 39

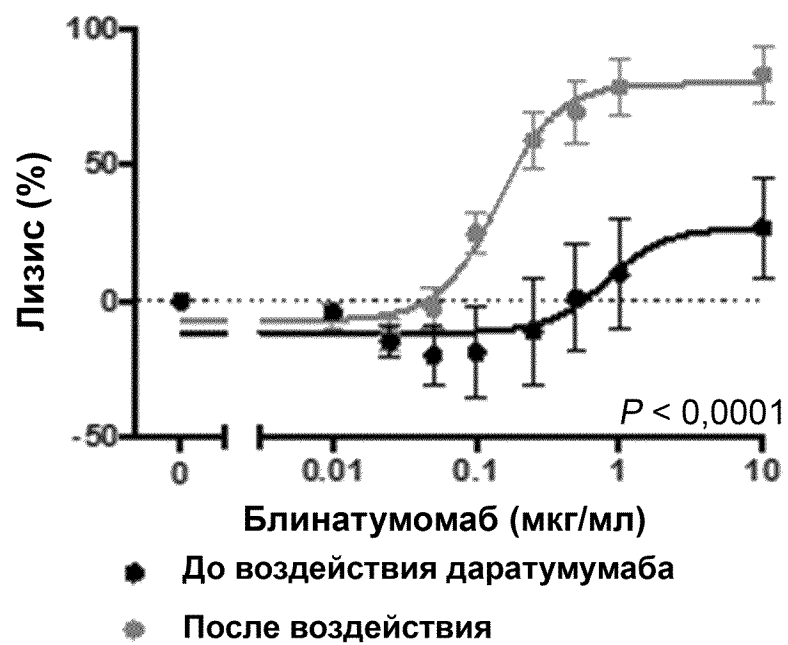


ФИГ. 40

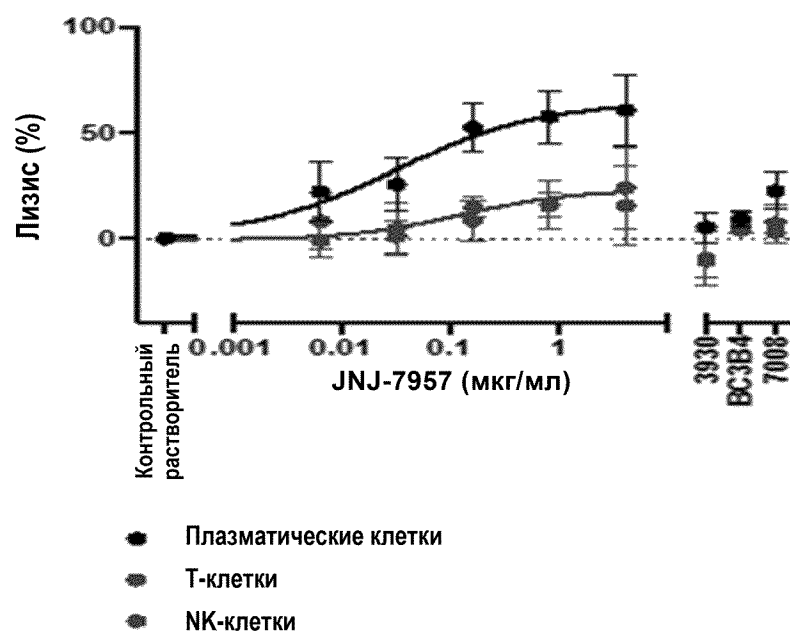
РРММ, рефрактерная к даратумумабу



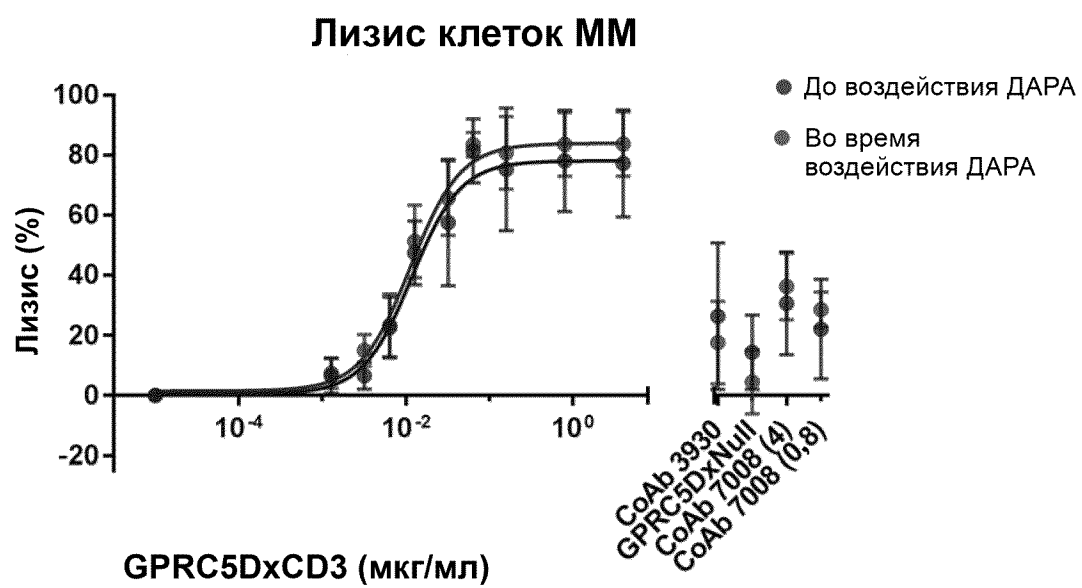
ФИГ. 41



ФИГ. 42



ФИГ. 43



ФИГ. 44

