

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202092754** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.04.06

(22) Дата подачи заявки
2019.05.15

(51) Int. Cl. *A61K 39/395* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)
C07K 19/00 (2006.01)

**(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА И ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ
ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ, ПЕРЕНАПРАВЛЯЮЩИХ Т-КЛЕТКИ**

(31) **62/672,222; 62/736,804; 62/842,080**

(32) **2018.05.16; 2018.09.26; 2019.05.02**

(33) **US**

(86) **PCT/IB2019/054034**

(87) **WO 2019/220369 2019.11.21**

(88) **2019.12.26**

(71) Заявитель:

**ЯНССЕН БАЙОТЕК, ИНК. (US);
СТИХТИНГ ВЮМК (NL)**

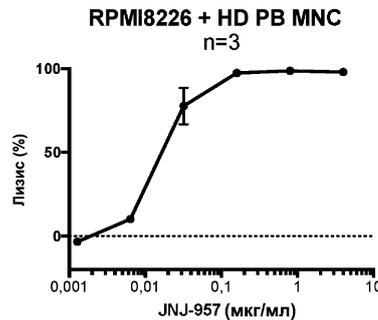
(72) Изобретатель:

**Адамс Хомер, Годе Франсуа (US),
Фрерихс Крис, Ван Де Донк Нильс,
Верклей Кристи (NL)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В описании предложены способы лечения рака и/или уничтожения опухолевых клеток у пациента, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества антитела к CD38 и перенаправляющего Т-клетки терапевтического средства для лечения рака. В описании предложен способ повышения эффективности перенаправляющего Т-клетки терапевтического средства у пациента, имеющего рак, включающий введение пациенту антитела к CD38. В описании также предложен способ лечения множественной миеломы у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества биспецифического антитела ВСМАхСD3 и антитела к CD38 для лечения множественной миеломы. В описании также обеспечена фармацевтическая комбинация, содержащая биспецифическое антитело к GPRC5DхCD3. В описании также обеспечен набор, содержащий фармацевтическую композицию, содержащую биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 и антитело к CD38.



A1

202092754

202092754

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-565740EA/022

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА И ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ, ПЕРЕНАПРАВЛЯЮЩИХ Т-КЛЕТКИ ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

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

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Уничтожение перенаправляемыми Т-клетками является желательным 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 на клетке-мишени, а другой сайт связывается с поверхностным антигеном Т-клетки. В целях перенаправления опосредуемого Т-клетками уничтожения среди поверхностных антигенов Т-клетки чаще всего воздействуют на субъединицу эpsilon человеческого белка CD3 из белкового комплекса Т-клеточного рецептора (TCR). Как в доклинических, так и в клинических исследованиях было показано, что различные форматы биспецифических антител опосредуют перенаправление Т-клеток (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 уклоняются от распознавания иммунитетом 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. При нарушении функций и уменьшении числа Т-клеток, доступных для терапевтических средств, обеспечивающих уничтожение перенаправленными Т-клетками, может снижаться противоопухолевая 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 пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества антитела к CD38 и перенаправляющего Т-клетки терапевтического средства для лечения рака.

В описании также предложен способ уничтожения опухолевой клетки у пациента, включающий введение пациенту антитела к CD38 и перенаправляющего Т-клетки терапевтического средства, которое связывается с антигеном на опухолевой клетке в течение времени, достаточного для уничтожения опухолевой клетки.

В описании предложен способ повышения эффективности перенаправляющего Т-клетки терапевтического средства у пациента, имеющего рак, включающий введение

пациенту антитела к CD38.

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

В описании также предложен способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества биспецифического антитела ВСМАхCD3 для лечения рака, причем пациент получал лечение антителом к CD38 перед введением биспецифического антитела к ВСМАхCD3.

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

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

В описании также предложен способ лечения множественной миеломы у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества биспецифического антитела ВСМАхCD3 для лечения множественной миеломы, причем пациент получал лечение антителом к CD38 перед введением биспецифического антитела к ВСМАхCD3.

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

В описании также обеспечена фармацевтическая композиция, содержащая биспецифическое антитело к ВСМАхCD3, содержащее ВСМА-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 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 пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества перенаправляющего T-клетки терапевтического средства, связывающегося с GPRC5D, и антитела к CD38 для лечения рака.

В описании также предложен способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества биспецифического антитела GPRC5DхCD3 для лечения рака, причем у пациента наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению предшествующим противораковым терапевтическим

средством.

В описании также предложена фармацевтическая комбинация, содержащая биспецифическое антитело к 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 пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества перенаправляющего Т-клетки терапевтического средства, связывающегося с CD19, и антитела к CD38 для лечения рака.

В описании также предложен способ повышения эффективности перенаправляющего Т-клетки терапевтического средства, связывающегося с CD19, у пациента, имеющего рак, включающий введение пациенту антитела к CD38 перед введением перенаправляющего Т-клетки терапевтического средства, связывающегося с CD19.

В описании также обеспечена фармацевтическая комбинация, содержащая биспецифическое антитело к CD19xCD3, содержащее блинатумомаб с SEQ ID NO: 53 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 обеспечен набор, содержащий фармацевтическую композицию описания.

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 (PB MNC) 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 (PB MNC) 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 (PB MNC) 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 (PB MNC) здорового донора.

На **ФИГ. 5** показано, что в репрезентативном примере (n=2) клеток RPMI 8226,

инкубированных с РВ МНС здорового донора, опосредованный JNJ-957 лизис клеток ММ сопровождался активацией и дегрануляцией Т-клеток CD4⁺, что определяли по повышенной экспрессии на поверхности CD25 (активация).

На **ФИГ. 6** показано, что в репрезентативном примере (n=2) клеток RPMI 8226, инкубированных с РВ МНС здорового донора, опосредованный JNJ-957 лизис клеток ММ сопровождался активацией и дегрануляцией Т-клеток CD4⁺, что определяли по повышенной экспрессии на поверхности CD107a (дегрануляция).

На **ФИГ. 7** показано, что в репрезентативном примере (n=2) клеток RPMI 8226, инкубированных с РВ МНС здорового донора, опосредованный JNJ-957 лизис клеток ММ сопровождался активацией и дегрануляцией Т-клеток CD4⁺, что определяли по доле двойных положительных по CD25 и CD107a Т-клеток CD4⁺.

На **ФИГ. 8** показано, что в репрезентативном примере (n=2) клеток RPMI 8226, инкубированных с РВ МНС здорового донора, опосредованный JNJ-957 лизис клеток ММ сопровождался активацией и дегрануляцией Т-клеток CD8⁺, что определяли по повышенной экспрессии на поверхности CD25 (активация).

На **ФИГ. 9** показано, что в репрезентативном примере (n=2) клеток RPMI 8226, инкубированных с РВ МНС здорового донора, опосредованный JNJ-957 лизис клеток ММ сопровождался активацией и дегрануляцией Т-клеток CD8⁺, что определяли по повышению экспрессии на поверхности CD107a (дегрануляция).

На **ФИГ. 10** показано, что в репрезентативном примере (n=2) клеток RPMI 8226, инкубированных с РВ МНС здорового донора, опосредованный JNJ-957 лизис клеток ММ сопровождался активацией и дегрануляцией Т-клеток CD8⁺, что определяли по увеличенной доле двойных положительных по CD25 и CD107a Т-клеток CD4⁺.

На **ФИГ. 11** показан опосредованный даратумумабом лизис клеток ММ *in vitro* у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой (NDMM) и у не получавших даратумумаб с рецидивом/рефрактерностью к ММ (RRMM). Клетки множественной миеломы от пациентов, рефрактерных к даратумумабу, были устойчивы к опосредуемому даратумумабом лизису ****p < 0,0001

На **ФИГ. 12** показана дозовая зависимость опосредованного JNJ-957 лизиса плазмоцитов, Т-клеток и НК-клеток в полностью аутологических клетках МНС костного мозга (BM), полученных от пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой (NDMM, n=8). Процент лизиса измеряли при различных концентрациях антител (0,0064-4,0 мкг/мл), как показано на фигуре. Круги (верхняя линия): плазмоциты; квадраты (средняя линия): Т-клетки; треугольники (нижняя линия): НК-клетки.

На **ФИГ. 13** показана дозовая зависимость опосредованного JNJ-957 лизиса плазмоцитов, Т-клеток и НК-клеток в полностью аутологических клетках МНС костного мозга (BM), полученных от пациентов с множественной миеломой (MM), которые были рефрактерны к лечению леналидомидом (n=15). Процент лизиса измеряли при различных концентрациях антител (0,0064-4,0 мкг/мл), как показано на фигуре. Круги (верхняя линия): плазмоциты; квадраты (средняя линия): Т-клетки; треугольники (нижняя линия):

НК-клетки.

На **ФИГ. 14** показана дозовая зависимость опосредованного JNJ-957 лизиса плазмоцитов, Т-клеток и НК-клеток в полностью аутологичных клетках МНС костного мозга (ВМ), полученных от пациентов с ММ, которые были рефрактерны к лечению леналидомидом и даратумумабом (n=11). Процент лизиса измеряли при различных концентрациях антител (0,0064-4,0 мкг/мл), как показано на фигуре. Круги (верхняя линия): плазмоциты; квадраты (средняя линия): Т-клетки; треугольники (нижняя линия): НК-клетки.

На **ФИГ. 15** показано, что опосредованный JNJ-957 лизис клеток ММ сопровождался активацией (которую оценивали по повышенной экспрессии CD25 на поверхности) Т-клеток CD4⁺ в образцах ВМ от пациентов с NDMM, ранее не получавших даратумумаб RRMM (RRMM) и рефрактерных к даратумумабу RRMM (RRMM daraR). 3930: изотипический контроль; BC3B4: биспецифическое антитело BCMAxnull; 7008: биспецифическое антитело nullxCD3.

На **ФИГ. 16** показано, что опосредованный JNJ-957 лизис клеток ММ сопровождался дегрануляцией (которую оценивали по повышенной экспрессии CD107a на поверхности) Т-клеток CD4⁺ в образцах ВМ от пациентов с NDMM, ранее не получавших даратумумаб RRMM (RRMM) и рефрактерных к даратумумабу RRMM (RRMM daraR). 3930: изотипический контроль; BC3B4: биспецифическое антитело BCMAxnull; 7008: биспецифическое антитело nullxCD3.

На **ФИГ. 17** показана процентная доля двойных положительных клеток CD25⁺CD107a⁺ от CD4⁺ Т-клеток в образцах ВМ от пациентов с NDMM, пациентов, ранее не получавших даратумумаб RRMM (RRMM) и рефрактерных к даратумумабу RRMM (RRMM daraR), получавших JNJ-957 в указанных концентрациях. 3930: изотипический контроль; BC3B4: биспецифическое антитело BCMAxnull; 7008: биспецифическое антитело nullxCD3. Двойные положительные: двойные положительные по CD25 и CD107a Т-клетки CD4⁺.

На **ФИГ. 18** показано, что опосредованный JNJ-957 лизис клеток ММ сопровождался активацией (которую оценивали по повышенной экспрессии CD25 на поверхности) Т-клеток CD8⁺ в образцах ВМ от пациентов с NDMM, ранее не получавших даратумумаб RRMM (RRMM) и рефрактерных к даратумумабу RRMM (RRMM daraR). 3930: изотипический контроль; BC3B4: биспецифическое антитело BCMAxnull; 7008: биспецифическое антитело nullxCD3.

На **ФИГ. 19** показано, что опосредованный JNJ-957 лизис клеток ММ сопровождался дегрануляцией (которую оценивали по повышенной экспрессии CD107a на поверхности) Т-клеток CD8⁺ в образцах ВМ от пациентов с NDMM, ранее не получавших даратумумаб RRMM (RRMM) и рефрактерных к даратумумабу RRMM (RRMM daraR). 3930: изотипический контроль; BC3B4: биспецифическое антитело BCMAxnull; 7008: биспецифическое антитело nullxCD3.

На **ФИГ. 20** показана процентная доля двойных положительных клеток

CD25⁺CD107a⁺ от CD8⁺ Т-клеток в образцах ВМ от пациентов с NDMM, пациентов, ранее не получавших даратумумаб RRMM (RRMM) и рефрактерных к даратумумабу RRMM (RRMM darar), получавших JNJ-957 в указанных концентрациях. 3930: изотипический контроль; BC3B4: биспецифическое антитело BCMAxnull; 7008: биспецифическое антитело nullxCD3. Двойные положительные: двойные положительные по CD25 и CD107a Т-клетки CD8⁺.

На **ФИГ. 21** показаны уровни экспрессии BCMA на клетках ММ (средняя интенсивность флуоресценции (MFI)±станд. ош. среднего) у пациентов NDMM, у пациентов RRMM, ранее не получавших даратумумаб и у рефрактерных к даратумумабу пациентов RRMM. 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 (средняя MFI±станд. ош. среднего) у пациентов NDMM, у пациентов RRMM, ранее не получавших даратумумаб и у рефрактерных к даратумумабу пациентов RRMM. 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 ВМ MNC от NDMM, ранее не получавших даратумумаб RRMM и рефрактерных к даратумумабу RRMM. **p < 0,01; нс: не существенно.

На **ФИГ. 24** показано исходное процентное содержание активированных Т-клеток (определялось как положительность по HLA-DR) в ВМ MNC от NDMM, ранее не получавших даратумумаб RRMM и рефрактерных к даратумумабу RRMM. **p < 0,01; нс: не существенно.

На **ФИГ. 25** показано исходное процентное содержание различных субпопуляций Т-клеток в ВМ MNC от NDMM, ранее не получавших даратумумаб RRMM и рефрактерных к даратумумабу RRMM. *p < 0,05; **p < 0,01; нс: не существенно. TEMRA: CD45RA⁺CCR7-Т-клетки; EM: эффекторные клетки памяти CM: центральные клетки памяти; N: интактные Т-клетки.

На **ФИГ. 26** показан опосредованный JNJ-957 лизис клеток множественной миеломы у пациентов с NDMM, опосредованный аутологичными ВМ MNC. Образцы дихотомизировали по частоте встречаемости клеток Treg на исходном уровне (низкий ≤ 50^{-го} перцентиля, высокий > 50^{-го} перцентиля). нс: не существенно.

На **ФИГ. 27** показан опосредованный JNJ-957 лизис клеток множественной миеломы у не получавших даратумумаба пациентов RRMM, опосредованный аутологичными ВМ MNC. Образцы дихотомизировали по частоте встречаемости клеток Treg на исходном уровне (низкий ≤ 50^{-го} перцентиля, высокий > 50^{-го} перцентиля). *p < 0,05; **p < 0,01; нс: не существенно.

На **ФИГ. 28** показан опосредованный JNJ-957 лизис клеток множественной миеломы у рефрактерных к даратумумабу пациентов RRMM, опосредованный аутологичными ВМ MNC. Образцы дихотомизировали по частоте встречаемости клеток

Treg на исходном уровне (низкий $\leq 50^{10}$ перцентиля, высокий $> 50^{10}$ перцентиля). *p < 0,05; нс: не существенно.

На **ФИГ. 29** показан опосредованный JNJ-957 лизис клеток ММ из образцов ВМ от пациентов с NDMM (n=9), RRMM, ранее не получавших даратумумаб (n=18) и RRMM, устойчивых к даратумумабу (n=13) после 48-часовой инкубации. Данные показаны в виде среднего значения \pm станд. ош. среднего, значения P рассчитывали с использованием t-критерия Стьюдента. **P < 0,01

На **ФИГ. 30** показано, что опосредованный JNJ-957 лизис клеток ММ из образцов костного мозга (ВМ), полученных из пациентов с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой (RRMM) (n=8), усиливался в образцах от пациентов, получивших даратумумаб («после воздействия Dara»), по сравнению с образцами от тех же пациентов до начала лечения даратумумабом («не получавшие Dara»). Данные представлены как среднее \pm станд. ош. среднего; Значения P рассчитывали с помощью парных t-тестов. нс: не существенно; **p < 0,05, ***p < 0,01.

На **ФИГ. 31** показана процентная доля Treg в последовательных аспиратах ВМ от пациентов RRMM до начала приема даратумумаба (до применения dara) и при развитии рефрактерного к даратумумабу заболевания (после воздействия dara). нс: не существенно.

На **ФИГ. 32** показана процентная доля CD4⁺ в последовательных аспиратах ВМ от пациентов RRMM до начала приема даратумумаба (до применения dara) и при развитии рефрактерного к даратумумабу заболевания (после применения dara). нс: не существенно.

На **ФИГ. 33** показана процентная доля CD8⁺ в последовательных аспиратах ВМ от пациентов RRMM до начала приема даратумумаба (до применения dara) и при развитии рефрактерного к даратумумабу заболевания (после применения dara).

На **ФИГ. 34** показано, что опосредованный JNJ-957 лизис клеток множественной миеломы RPMI8226 с использованием полученных от пациента PB MNC в качестве эффекторных клеток усиливался клетками PB MNC от пациентов, получавших даратумумаб («PBMNC в период dara»), по сравнению с образцами от тех же пациентов до начала лечения даратумумабом («PBMNC от интактных по dara») (n=5). Данные представлены как среднее \pm станд. ош. среднего; Значения P рассчитывали с помощью парных t-тестов. нс: не существенно; *P < 0,05.

На **ФИГ. 35** показано процентное содержание Treg в образцах PB-MNC от ранее не подвергавшихся лечению даратумумабом (до применения dara) пациентов и рефрактерных к даратумумабу (во время применения dara) пациентов с RRMM.

На **ФИГ. 36** показано процентное содержание T-клеток CD4⁺ в образцах PB-MNC от ранее не подвергавшихся лечению даратумумабом (до применения dara) пациентов и рефрактерных к даратумумабу (во время применения dara) пациентов с RRMM. нс: не существенно.

На **ФИГ. 37** показано процентное содержание T-клеток CD8⁺ в образцах PB-MNC от ранее не подвергавшихся лечению даратумумабом (до применения dara) пациентов и рефрактерных к даратумумабу (во время применения dara) пациентов с RRMM. нс: не

существенно.

На **ФИГ. 38** показано, что при добавлении даратумумаба усиливался опосредованный JNJ-957 лизис клеток ММ. Мононуклеарные клетки (MNC) костного мозга (BM), полученные от пациентов NDMM (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 (набл.) уровни лизиса клеток ММ при использовании JNJ-957 и даратумумаба сравнивали с ожидаемыми уровнями (ож.) лизиса, которые рассчитывали с допущением, что объединенного эффекта достигают за счет аддитивных эффектов, как указано в способах. Черными столбцами обозначено среднее по группе значение \pm станд. ош. среднего. Значения P рассчитывали с помощью парных t-критериев Стьюдента. ns: не существенно.

На **ФИГ. 39** показано, что при добавлении даратумумаба усиливался опосредованный JNJ-957 лизис клеток ММ. BM MNC пациентов с RRMM, ранее не подвергавшихся лечению даратумумабом, (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 (набл.) уровни лизиса клеток ММ при использовании JNJ-957 и даратумумаба сравнивали с ожидаемыми уровнями (ож.) лизиса, которые рассчитывали с допущением, что объединенного эффекта достигают за счет аддитивных эффектов, как указано в способах. Черными столбцами обозначено среднее по группе значение \pm станд. ош. среднего. Значения P рассчитывали с помощью парных t-критериев Стьюдента. ns: не существенно.

На **ФИГ. 40** показано, что при добавлении даратумумаба усиливался опосредованный JNJ-957 лизис клеток ММ. BM MNC пациентов с рефрактерным к даратумумабу RRMM (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 (набл.) уровни лизиса клеток ММ при использовании JNJ-957 и даратумумаба сравнивали с ожидаемыми уровнями (ож.) лизиса, которые рассчитывали с допущением, что объединенного эффекта достигают за счет аддитивных эффектов, как указано в способах. Черными столбцами обозначено среднее по группе значение \pm станд. ош. среднего. Значения P рассчитывали с использованием парного t-критерия Стьюдента. JNJ-957 на фигуре обозначен как JNJ-7957. Data: даратумумаб. ns: не существенно.

На **ФИГ. 41** показан опосредованный блинатумомабом лизис клеточной линии Raji с использованием в качестве эффекторных клеток последовательных образцов PB от 11 пациентов с RRMM (E : T=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, опосредованной блинатумомабом, выполняли после 48 часов инкубации клеток Raji с блинатумомабом (0,01-10 мкг/мл) в присутствии этих PB-MNC. Данные представляют собой среднее значение \pm станд. ош. среднего; эксперименты проводили в двух повторностях.

Статистическую значимость (Р-значение) различий между указанными группами рассчитывали с использованием нелинейного регрессионного анализа.

На **ФИГ. 42** показана дозовая зависимость опосредованного JNJ-957 лизиса плазмоцитов, Т-клеток и НК-клеток из VM-MNC, полученных от шести пациентов с первичным плазмноклеточным лейкозом (pPCL). Процент лизиса измеряли при различных концентрациях антител (0,0064-4,0 мкг/мл), как показано на фигуре. Верхняя линия: плазмоциты; нижняя линия: перекрывающаяся линия Т-клеток и НК-клеток. JNJ-957 на фигуре обозначен как JNJ-7957.

На **ФИГ. 43** показан опосредованный антителом к GPRC5DxCD3 лизис клеточной линии MM с использованием в качестве эффекторных клеток последовательных образцов PB от 11 пациентов с RRMM (E : T=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, опосредованной блинатумомабом, выполняли после 48 часов инкубации клеток Raji с блинатумомабом (0,01-10 мкг/мл) в присутствии этих PB-MNC. Данные представляют собой среднее значение ± станд. ош. среднего; эксперименты проводили в двух повторностях.

На **ФИГ. 44** показано, что добавление даратумумаба оказывало аддитивный эффект на лизис клеток MM, опосредованный биспецифическим антителом к GPRC5DxCD3 (JNJ-7564). VM MNC пациентов с RRMM, ранее не подвергавшихся лечению даратумумабом, (n=17) обрабатывали биспецифическим антителом GPRC5DxCD3 (0,00128-0,8 мкг/мл), отдельно или в комбинации с 0,1 мкг/мл даратумумаба в течение 48 часов. Наблюдаемые (наб.) уровни лизиса клеток MM при использовании биспецифического антитела к GPRC5DxCD3 и даратумумаба сравнивали с ожидаемыми уровнями (ож.) лизиса, которые рассчитывали с допущением, что объединенного эффекта достигают за счет аддитивных эффектов, как указано в способах. Черными столбцами обозначено среднее по группе значение ± станд. ош. среднего. Значения Р рассчитывали с помощью парных t-критериев Стьюдента. ns: не существенно. Дага: 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 используемая в настоящем документе терминология предназначена для описания 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 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» при использовании применительно к числовым диапазонам, отсечкам или конкретным значениям 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, например биспецифические, триспецифические, тетраспецифические и т. п. антитела, 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 переменной области тяжелой цепи (VH) и константной области тяжелой цепи (состоящей из доменов CH1, шарнирной области, CH2 и CH3). Каждая легкая цепь состоит из переменной области (VL) легкой цепи и константной области (CL) легкой цепи. Области VH и VL можно дополнительно подразделять 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 аминокислотного 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 связывается с антигеном. Антигенсвязывающие фрагменты могут представлять собой синтетические, ферментативно получаемые или модифицированные методами генной инженерии полипептиды, и они включают 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.

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

SEQ ID NO: 2

MLQMAGQCSQNEYFDSLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNAILWTC
LGLSLIISLAVFVLMFLLRKINSEPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKSRTGDEIILPRGLE
YTVEECTCEDCIKSKPKVDSHCFPLPAMEEGATILVTTKTNDYCKSLPAALSATEIEKS
ISAR

Термин «биспецифический» относится к антителу, которое специфически связывается с двумя разными антигенами или двумя разными эпитопами 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 *Mascas cynomolgus* (яванский макак, крабод) 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 могут также метастазировать в отдаленные части тела через лимфатическую систему или кровоток. «Рак» или «раковая ткань» может включать опухоль.

Термин «**CD123**» относится к субъединице-альфа человеческого рецептора интерлейкина-3 (IR3RA), имеющей аминокислотную последовательность, показанную в

SEQ ID NO: 57. Внеклеточный домен или CD123 охватывает остатки 19-305 с SEQ ID NO: 57.

CD123 (SEQ ID NO: 57)

MVLLWLTLLLIAPCLLQTKEDPNPPITNLRMKAKAQQLTWDLNRNVTDIECVKDADY
SMPAVNNSYCQFGAISLCEVTNYTVRVANPPFSTWILFPENSGKPWAGAENLTCWIHDV
DFLSCSWAVGPGAPADVQYDLYLVANRRQQYECLHYKTDAGTRIGCRFDDISRLSS
GSQSSHILVRGRSAAFIPCTDKFVVSQIEILTPPNMTAKCNKTHSFMHWKMRSHFNRK
FRYELQIQKRMQPVITEQVRDRTSFQLLNPPTYTVQIRARERVYEFLSAWSTPQRFECNQ
EEGANTRAWRTSLLIAGTLLALVCVVICRRYLVMQRLFPRIHPMKDPIGDSFQNDKL
VVWEAGKAGLEECLVTEVQVVQKT

«**CD19**» означает человеческий В-лимфоцитарный антиген CD19, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58. Внеклеточный домен CD19 охватывает остатки 20-291 с SEQ ID NO: 58.

CD19 (SEQ ID NO: 58)

MPPRLLFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKP
FLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSG
E
LFRWNVSDLGGLGCGLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDS
L
NQSLSQDLTMAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARD
MW
VMETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARPVLWHWLLRTGGWKVSAVTL
AYL
IFCLCSLVGILHLQRALVLRKRKRMTDPTRRFFKVTPPPGSGPQNQYGNVLSLPTPTSG
LGRAQRWAAGLGGTAPSYGNPSSDVQADGALGSRSPPGVGPPEEEEGEGYEEDSEEDSE
F
YENDSNLGQDQLSQDGSYENPEDEPLGPEDEDSFSNAESYENEDEELTQPVARTMDFL
S
PHGSAWDPSREATSLGSQSYEDMRGILYAAPQLRSIRGQPGPNHEEDADSYENMDNPD
GP
DPAWGGGGRMGTWSTR

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

SEQ ID NO: 3

MQSGTHWRVLGLCLLSVGWVGQDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILW
QHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARV

CENCMEMDVM SVATIVVDICITGGLLLL VYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRGQ
 NKERPPVPNP DYEP IRKGQRDL YSGLNQRRI

SEQ ID NO: 22

DGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHL
 SLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMD

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

CD33 (SEQ ID NO: 97)

MPLLLLLPLLWAGALAMDPNFWLQVQESVTVQEGLCVLVPCTFFHPIPYDYDKNSPVHG
 YWFREGAII SRDSPVATNKLDQEVQEETQGRFLLGDPSRNNCSLSIVDARRRDNGSYFF
 RMERGSTKYSYKSPQLSVHVTDLTHRPKILIPGTLEPGHSKNLTCVSWACEQGTPPIFS
 WLSAAP TSLGPRTTHSSVLIITPRPQDHGTNLTCQVKFAGAGVT TERTIQLNVTVYPQNP
 TTGIFPGDGS GKQETRAGVVHGAIGGAGVTALLALCLCLIFFIVKTHRRKAARTAVGRN
 DTHPTTGSASPKHQKSKLHGPTETSSCSGAAPT VEMDEELHYASLN FHGMNPSKDTST
 EYSEVRTQ

Термин «**CD38**» относится к человеческому белку CD38 (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 одноцепочечный трансмембранный 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

MANCEFSPVSGDKPCCRLSRRAQLCLGVSILVLILVVVLA VVVPRWRQQWSGPGTTKRF
 PETVLARCVKYTEIHPMRHVDCQSVWDAFKGAFISKHPCNITEEDYQPLMKLGTQTPV
 CNKILLWSRIKDLANQFTQVQRDMFTLEDTLGLYLADDLTWCGEFNTSKINYQSCPDW
 RKDCSNNPVS VFWKTVSRRFAEAACDVVHVMLNGSRSKIFDKNSTFGSVEVHNLQPEK
 VQTLEAWVINGGREDSDLCQDPTIKELESIISKRN IQFSCKNIYRPDKFLQCVKNPEDSS
 CTSEI

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

Термин «**химерный антигенный рецептор**», или «**CAR**», относится к сконструированным Т-клеточным рецепторам, в которых трансплантируют лиганд или антигенную специфичность на Т-клетки (например, на интактные Т-клетки, центральный Т-клетки памяти, в 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, известный по функционированию в качестве домена, передающего сигнал активации или ингибирования биологического процесса в клетке. Трансмембранный домен содержит любой пептид или полипептид, известный прохождением через клеточную мембрану и возможностью выполнения функции связывания внеклеточного и сигнального доменов. Химерный антигенный рецептор может необязательно содержать шарнирный домен, который служит в качестве линкера между внеклеточным и трансмембранным доменами.

Термин «в комбинации» означает, что два или более терапевтических средства вместе вводят пациенту 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 определять 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) и 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 CDR, определенные любым из способов, описанных выше, по Кабат, Chothia, IMGT или AbM, если в описании явным образом не указано иное

Предполагается, что термин **«включающий»** включает примеры, охватываемые терминами «состоящий по существу из» и «состоящий из»; аналогичным образом предполагается, что термин «состоящий по существу из» включает 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 исключающего или исчерпывающего смысла; т. е. 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 измерять, являются уничтожение опухолевых клеток, активация Т-клеток, относительное или абсолютное количество Т-клеток, опосредуемая 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 FcγRI, FcγRIIa, FcγRIIb или FcγRIII. К активирующим FcγR относятся FcγRI, FcγRIIa и FcγRIII.

Термин «**GPRC5D**» относится к члену D группы 5 семейства C сопряженных с G-белком рецепторов человека, имеющему аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 98.

GPRC5D (SEQ ID NO: 98)

MYKDCIESTGDYFLLCDAEGPWGIIIESLAILGIVVTILLLLAFLFLMRKIQDCSQWNVL
PTQLLFLLSVLGLFGLAFAFIIELNQQTAPVRYFLFGVLFALCFSCLLAHASNLVKLVRG
CVSFSWTTILCIAIGCSLLQIIATEYVTLMTRGMMFVNMTPCQLNVDFVLLVYVLF
MALTFVSKATFCGPCENWKQHGRILFITVLFSIIWVWISMLLRGNPQFQRQPQWDDP
VVCIALVTNAWVFLLLYIVPELCILYRSCRQECPLQGNACPVTAAYQHSFQVENQELSRA
R
DSDGAEEDVALTSYGTPIQPQTVDPTQECFIPQAKLSPQQDAGGV

Термин «**человеческое антитело**» относится к антителу, которое оптимизировано для обеспечения минимального иммунного ответа при введении человеческому индивиду. Вариабельные области человеческого антитела получают из последовательностей иммуноглобулинов человека. Если антитело содержит константную область или часть константной области, константную область также получают из последовательностей иммуноглобулинов человека. Человеческое антитело содержит вариабельные области тяжелой и легкой цепи, которые «получены из» последовательностей человеческого происхождения, если вариабельные области человеческие антитела получены из системы, в которой используют человеческий иммуноглобулин зародышевого типа или перестроенные гены иммуноглобулина. Такими примерами систем являются библиотеки генов человеческих иммуноглобулинов, отображаемые на фаге, и трансгенные животные, отличные от человека, такие 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 человеческих антител и локусов человеческих иммуноглобулинов, внедрения соматических мутаций, намеренного введения замен в каркасные участки и/или CDR, или и то и 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 одна CDR получена от видов, отличных от человека, не подходят под определение человеческого антитела.

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 замены в каркасных областях, в результате чего каркасы могут не быть 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. отдельных 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, моновалентным, двухвалентным или мультивалентным.

Термин «**мутация**» относится к сконструированному или природному изменению в полипептидной или полинуклеотидной последовательности по сравнению со стандартной последовательностью. Изменение может представлять собой замену, вставку или делецию одной или более аминокислот или полинуклеотидов.

Термин «**несвязанная комбинация**» относится к отдельным фармацевтическим композициям, содержащим перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство и антитело 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 пациента.

Термин **«мультиспецифический»** относится к антителу, которое специфически связывается с по меньшей мере двумя разными антигенами или по меньшей мере двумя разными эпитопами 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 пациента.

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. Вследствие транслокации часть гена BCR хромосомы 22q11 сливается с частью гена ABL хромосомы 9q34, и результат обозначают 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 специфическому для простаты мембранному антигену человека, имеющему аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 99. Внеклеточный домен охватывает остатки 44-750 с SEQ ID NO: 99.

PSMA (SEQ ID NO: 99)

MWNLHETDSAVATARRPRWLCAGALVLAGGFLLGFLFGWFIKSSNEATNITP
KHNMKAFDELKAENIKKFLYNFTQIPHLAGTEQNFQLAKQIQSQWKEFGLDSVELAHY
DVLLSYPNKTHPNYISIIINEDGNEIFNTSLFEPPIPGYENVSDIVPPFSAFSPQGMPEGDLV
YVNYARTEDFFKLERDMKINCSGKIVIARYGKVFGRGNKVKNAQLAGAKGVILYSDPAD
YFAPGVKSYPDGWNLPGGGVQRGNILNLNGAGDPLTPGYPANEYAYRRGIAEAVGLPSI
PVHPIGYYYDAQKLEKMGGSAPPDSSWRGSLKVPYNVGPFTGNFSTQKVKMHIHSTN
EVTRIYNVIGTLRGAVEPDRYVILGGHRDSWVFGGIDPQSGAAVVHEIVRSFGTLKKEG
WRPRRTILFASWDAEEFLLGSTEWAEENSRLQERGVAYINADSSIEGNYTLRVDCTPL
MYSLVHNLTKELKSPDEGFEGKSLYESWTKKSPSPEFSGMPRISKLGSGNDFEVFFQRLG
IASGRARYTKNWETNKFSGYPLYHSVYETYELVEKFYDPMFKYHLTVAQVRGGMVFEL
ANSIVLPFDCRDYAVVLRKYADKIYSISMKHPQEMKTYSVSFDSLFSVKNFTEIASKFS
ERLQDFDKSNPIVLRMMNDQLMFLERAFIDPLGLPDRPFYRHVIYAPSSHNKYAGESFPG
IYDALFDIESKVDPSKAWGEVKRQIYVAAFTVQAAAETLSEVA

Термин «рекомбинантный» относится к ДНК, антителам и другим белкам, которые получают, экспрессируют, создают или выделяют рекомбинантными способами, когда

сегменты из разных источников соединены с получением рекомбинантной ДНК, антител или белков.

Термин «ослаблять» или «ослабленный» относится к ослаблению 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 измерять, являются уничтожение опухолевых клеток, активация Т-клеток, относительное или абсолютное количество Т-клеток, опосредуемая Fc эффекторная функция (например, ADCC, CDC и/или ADCP) или связывание с Fcγ-рецептором (FcγR) или FcRn. Термин «снижение» может означать снижение на около 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более, или статистически значимое улучшение.

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

rHuPH20 (SEQ ID NO: 105)

MGVLKFKHIFFRSFVKSSGVSQIVFTFLIPCCCLTLNFRAPPVIPNVPFLWAWNAPS
EFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRINATGQGVITIFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKIS
LQDHLDKAKKDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIELVQQQ
NVQLSLTEATEKAKQEFEKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLWGYLFPDCYNHHYKKPG
YNGSCFNVEIKRNDDLSWLWNESTALYPSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIP
DAKSPLPVFAYTRIVFTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWGTLSIMRSMKSC
LLDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQQVCIRKNWNSSDYHLHNPDNFAIQLEK
GGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFCYSCYSTLSCKEKADVKDTDAVDVCIADGVCIDAF
LKPMPETEERQIFYNASPSTLSATMFIVSILFLIISVASL

Термин «рефрактерный» относится к раку, который не поддается хирургическому вмешательству и изначально не реагирует на терапию.

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

Термин «пациент» включает любого человека или не относящееся к человеку животное. Термин «не относящееся к человеку животное» включает 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» и «пациент» применяются взаимозаменяемо.

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

привлекает T-клетки к клетке или ткани-мишени, вследствие чего происходит эрадикация клетки или ткани-мишени.

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

TMEFF2 (SEQ ID NO: 101)

MVLWESPRQCSSWTLCEGFCWLLLLPVMLLIVARPVKLAAPFSLSDCQTPTGW
NCSGYDDRENDLFLCDTNTCKFDGECLRIGDTVTCVCQFKCNNDYVPVCGSNGESYQN
ECYLRQAACKQQSEILVVSEGCATDAGSGSGDGVHEGSGETSQKETSTCDICQFGAEC
DEDAEDVWCVCNIDCSQTNFNPLCASDGKSYDNACQIKEASCQKQEKIEVMSLGRCQD
NTTTTTKSEGDGHYARTDYAENANKLEESARENHPCPEHYNGFCMHGKCEHSINMQEPS
CRCDAGYTGQHCEKKDYSVLYVVPVGPVRFQYVLIAAVIGTIQIAVICVVVLCITRKCPRS
NRIHRQKQNTGHISSDNTTRASTRLI

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 пациента желаемый ответ. Примеры показателей эффективного терапевтического средства или комбинации терапевтических средств, которые включают, 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 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. Требуемые лечения пациенты включают тех, кто уже имеет состояние или расстройство, а также тех, кто имеет предрасположенность к развитию состояния или расстройства, или тех, у кого 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 от трансформирующего вируса и встраиванием новой геномной нуклеиновой кислоты, поглощением экзогенной нуклеиновой кислоты или она может также 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 может быть приведена, например, на веб-сайте ImMunoGeneTics, на веб-ресурсах IMGT на диаграммах IMGT Scientific.

Замены в области СН3 указаны как модифицированное (-ые) положение (-я) в первом домене СН3 первой тяжелой цепи/модифицированное (-ые) положение (-я) во втором домене СН3 второй тяжелой цепи. Например, F405L/K409R означает мутацию F405L в первой области СН3 и мутацию K09R во второй области СН3. L351Y_F405A_Y407V/T394W означает мутации L351Y, F40FA и Y407V в первой области СН3 и мутацию T394W во второй области СН3. D399FHKRQ/K409AGRH означает мутацию, 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	Однбуквенный код
Аланин	Ala	A
Аргинин	Arg	R
Аспарагин	Asn	N
Аспаргат	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	F
Пролин	Pro	P
Серин	Ser	S
Треонин	Thr	T

Триптофан	Trp	W
Тирозин	Tyr	Y
Валин	Val	V

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

Изобретение основано, по меньшей мере частично, на открытии, что терапевтические агенты JNJ-957 или антитело GPRC5DхCD3 и антитело к CD38 DARZALEX[®] (даратумумаб), причем каждый из них опосредует уничтожение клеток множественной миеломы при взаимодействии с мишенью на одной и той же клетке, не проявляли антагонистических эффектов друг к другу с точки зрения конкуренции за связывание, или механизма действия на клетки ММ, или взаимного подавления мишеней и, следовательно, они приемлемы для использования в качестве комбинированной терапии. Изобретение также основано, по меньшей мере частично, на открытии, что предшествующее лечение препаратом DARZALEX[®] (даратумумаб) усиливало опосредованное JNJ-957 уничтожение клеток множественной миеломы, полученных от пациентов с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой после интенсивного лечения. Изобретение также основано, по меньшей мере частично, на открытии того, что DARZALEX[®] (даратумумаб) усиливал уничтожение опухолевых клеток, отличных от клеток множественной миеломы, при использовании перенаправляющих Т-клетки терапевтических средств, нацеленных не на опухолевые клетки множественной миеломы. Таким образом, комбинация антител к CD38 с перенаправляющими Т-клетки терапевтическими средствами и/или предварительным лечением пациентов антителами к CD38 перед введением перенаправляющих Т-клетки терапевтических средств может повышать противоопухолевую эффективность монотерапевтических средств. Кроме того, учитывая, что раковые заболевания, как правило, являются гетерогенными заболеваниями, часть раковых клеток может исключительно иметь достаточную экспрессию одной мишени в сравнении с другой, и комбинированная терапия будет способствовать более глубокому уничтожению заболевания.

CD38 представляет собой многофункциональный белок, функцией которого является опосредованная рецепторами адгезия и сигнализация, а также опосредование мобилизации кальция за счет его 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 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 было установлено, 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) благодаря его иммуномодулирующей активности у человеческого индивида (т. е. за счет снижения числа иммуносупрессивных клеток Treg, MDSC и Breg, увеличения количества Т-клеток CD8⁺, увеличения отношения CD8⁺ к Treg, способствования формирования центральных клеток памяти CD8⁺ и повышения клональных свойств Т-клеток), может приводить к усилению иммунных ответов даже на уровне пациентов и, следовательно, может способствовать вовлечению Т-клеток терапевтическими средствами, перенаправляющими Т-клетки.

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

В описании также предложен способ уничтожения опухолевой клетки у пациента, включающий введение пациенту антитела к CD38 и перенаправляющего Т-клетки терапевтического средства, которое связывается с антигеном на опухолевой клетке в течение времени, достаточного для уничтожения опухолевой клетки.

В описании также предложен способ повышения эффективности перенаправляющего Т-клетки терапевтического средства у пациента, имеющего рак, включающий введение пациенту 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 проводить за 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, фибробласт, активирующий белок (FAP), CDCP1, Derlin1, Tenascin, 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), карциноэмбриональный 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 (меланома-ассоциированный хондроитинсульфат-протеогликан клеточной поверхности), Muc-1, антиген стволовых клеток предстательной железы (PSCA), простатоспецифический антиген (PSA), hK2, TAG-72 или неоантиген клеток опухоли.

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

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

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство связывается с CD8, K12L4, 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 1 тяжелой цепи (HCDR1) с SEQ ID NO: 33, HCDR2 с SEQ ID NO: 34, HCDR3 с SEQ ID NO: 35, определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (LCDR1) с SEQ ID NO: 36, LCDR2 с SEQ ID NO: 37 и LCDR3 с SEQ ID NO: 38;

вариабельную область (VH) тяжелой цепи с SEQ ID NO: 39 и вариабельную область (VL) легкой цепи 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 связывается с 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 с SEQ ID NO: 30, и CD3-связывающий домен, содержащий VH с SEQ ID NO: 39 и VL SEQ ID NO: 40.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывается с 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 связывается с BCMA, содержит, противораковое средство ACTN компании Seattle Genetics, AFM-26, ALLO-715, аллогенную CAR-Т-клеточную терапию анти-BCMA производства CRISPR Therapeutics, CAR-Т терапию анти-BCMA производства Sorrento Therapeutics, CAR-Т-клеточную терапию анти-CD19/BCMA производства Hrain Biotechnology, CAR-Т-клеточную терапию анти-BCMA производства Chineo Med (Beijing), BCMA TAC-Т-клеточную терапию производства Triumvira Immunologics, BCMA-CAR Т-клеточную терапию производства Shanghai Unicar-Therapy Biomed, антитело к BCMA/CD3 производства Regeneron, CAR-NK-клеточную терапию производства NantKwest, CC-93629, CMD-505, CTX-4419, CYAD-211, HDP-101, HPN-217, P-BCMA-ALLO1, TNB-383B, bb-2121, AUTO-2, BCMA химерно-антигеннорецепторную терапию производства Pregene, BCMA-CAR Т-клетки производства Shanghai Bioray Laboratory, BCMA-CAR-Т-клетки производства CARsgen Therapeutics, CAR-Т/TCR-Т-клеточную иммунотерапию производства Shenzhen BinDeBio, ET-140, P-BCMA-101, REGN-5458, AMG-701, анти-BCMA CAR-Т-клеточную терапию производства Cellular Biomedicine Group, 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 связывается с 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 или SEQ ID NO: 76, LCDR1 или SEQ ID NO: 77, LCDR2 или 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 связывается с 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 связывается с CD33, содержит иммунотерапию на основе CAR-T/TCR-Т-клеток производства Shenzhen BinDeBio, AMG-330, AMV-564, JNJ-67571244, ICG-144, AMG-673, CD33 CAR-T терапию INXN 3004 производства Ziopharm, huCD33-BsAb, VOR-33, HMBD-004A, GEM-333, TGB-3550 или CD33.taNK.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство связывается с 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 SEQ ID NO: 40.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывается с 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 связывается с CD123, включает терапию от острого миелоидного лейкоза производства TheraVectys, APVO-437, анти-CD123 CAR-Т-клеточную терапию производства Nanjing Legend Biotech, APVO-436, CD123 CAR-Т-клеточную терапию производства Hebei Senlang Biotechnology, флотетузумаб, IM-23, JNJ-63709178, MB-102 производства Mustang Bio, UCART-123, XmAb-14045 или биспецифический CD3-CD123 Т-клеточный связыватель производства 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 связывается с 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 SEQ ID NO: 53.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывается с CD19, содержит аксикабтаген цилолеуцел, блинатумомаб, тисагенлеклеуцел-t, AMG-562, AUTO-1 CAR-Т CD19 производства Cellular Biomedicine Group, терапию Т-клетками с химерным антигенным рецептором CD19 производства Ziopharm, CD19-CAR-Т-клеточную терапию производства ioceltech Therapeutics, CD19-CAR-Т-клеточную терапию производства Marino Biotechnology, CD19-CAR-T2 клеточную терапию производства Guangdong Zhaotai InVivo, улучшенную CD19/4-1BBL CAR Т-клеточную терапию производства Juno Therapeutics, CSG-CD19, DI-B4, ET-190, GC-007F, GC-022, Т-клеточную терапию на основе человеческого CD19 производства HRAIN Biotechnology, гуманизированный анти-CD19 контрольный CAR (3-го поколения) производства Kite Pharma, ICAR-19 CAR-Т клетки производства Immune Cell Therapy, ICTCAR-003, iPD1 CD19 eCAR Т-клетки производства Marino Biotechnology, JWCAR029, PTG-01, PZ01, Senl_1904A, Senl_1904B, UCART-19, UWC-19, AUTO-3, BinD-19, CAR-Т-клеточную терапию производства Shanghai Unicar-Therapy Biomed, CAR-Т/TCR-Т-клеточную иммунотерапию производства Shenzhen BinDeBio, CD-19 CAR-Т-клеточную терапию производства Miltenyi Biotec, CD19 CAR-Т-клетки производства Shanghai Unicar-Therapy Biomed, CD19-CAR Т-клеточную терапию производства Takara Bio, CD19-CART производства Shanghai Bioray Laboratory, имеющие нацеленный на CD19 химерный антигенный рецептор Т-клетки производства Sinobioway, CD19/CD20 CAR-Т-клеточную терапию производства Shanghai Longyao Biotechnology,

CIK-CAR.CD19, ICTCAR-011, IM-19, JCAR-014, лонкастуксимаб тесирин, MB-CART2019.1, OXS-1550, PBCAR-0191, PCAR-019, PCAR-119, Sen1-001, TI-1007, XmAb-5871, инебилизумаб, лисокаптаген маралеуцел, XmAb-5574, 3-е поколение CD19-CART-клеток+mbIL15 производства Eden BioCell, A-329, ALLO-501, анти-CD19 анти-CD20 биспецифические CAR-перенаправленные аутологичные Т-клетки производства Beijing Doing Biomedical Co, анти-CD19 CAR NK-клеточную терапию производства Allife Medical Science. анти-CD19/BCMA CAR-T-клеточную терапию производства Hrain Biotechnology ATA-2431, ATA-3219. AVA-008. CD19 CAR-T-клеточная терапия производства Celularity, терапия Т-клетками с химерным CD19 антигенным рецептором 3-го поколения, производства Ziopharm, CD19 dBITE производства Inovio, CD19 TCR-клеточная терапия производства Bellicum, CD19-ATAC производства Wilex, CD19/20 CAR-T-терапия производства Chineo Med (Beijing), терапия с двумя мишенями CD19/CD22 производства Eureka Therapeutics, терапия Т-клетками с химерными антигенными рецепторами (CAR-T) производства Helix BioPharma, CMD-502, CTX-110, CYAD-04, CYAD-221, ET-019002, FT-596, FT-819, гамма-дельта CAR-T-терапия производства TC Biopharm, ICTCAR-014, iDD-002, KITE-037, NI-2201, RB-1916, Sen1_002, TAC01-CD19, TC-110, TC-310, TCB-003 или TI-7007.

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

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство содержит

PSMA-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 54, HCDR2 или SEQ ID NO: 55, HCDR3 или SEQ ID NO: 56, LCDR1 или SEQ ID NO: 9, LCDR2 или 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 SEQ ID NO: 40.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывается с 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 связывается с 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 или SEQ ID NO: 76, LCDR1 или SEQ ID NO: 77, LCDR2 или SEQ ID NO: 78 и LCDR3 с SEQ ID NO: 79; и/или

ТМЕFF2-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 связывается с ТМЕFF2, 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 связывается с 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 на 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 Fc-замен, которые уменьшают связывание мультиспецифического антитела с Fcγ-рецептором (FcγR). Замены, которые уменьшают связывание мультиспецифического антитела с FcγR, уменьшают эффекторные функции Fc, такие как ADCC, ADCP и/или CDC мультиспецифического антитела. Специфические замены могут быть выполнены в 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 выбраны 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/делеции G236/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/делеции G236/G237A/P238S на IgG4, причем нумерация остатков соответствует индексу ЕС.

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

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

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

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

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

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

В некоторых вариантах осуществления одна или более замен в Fc представляют собой V234A/G237A на IgG2.

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

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

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

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

В некоторых вариантах осуществления одна или более замен в Fc представляют собой S228P/F234A/L235A/G237A/P238S на IgG4 и S228P/F234A/L235A/делецию G236/G237A/P238S на 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, или как в первом домене CH3, так и во втором домене CH3.

В некоторых вариантах осуществления одна или более асимметричных замен выбрана из группы, состоящей из F450L/K409R, дикий тип/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 дикий тип/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 гаммопатию с неопределенной значимостью (MGUS), острый лимфобластный лейкоз (ALL), диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), лимфому Беркитта (BL), фолликулярную лимфому (FL), мантийноклеточную лимфому (MCL), макроглобулинему Вальденстрема, плазмноклеточный лейкоз, амилоидоз легких цепей (AL), лимфобластный лейкоз В-клеточных предшественников, острый миелоидный лейкоз (AML), миелодиспластический синдром (MDS), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), злокачественное В-клеточное заболевание, хронический миелоидный лейкоз (CML), волосатоклеточный лейкоз (HCL), бластную плазмоцитоидную дендритноклеточную опухоль, ходжкинскую лимфому, неходжкинскую лимфому, В-клеточную лимфому маргинальной зоны (MZL), лимфому ассоциированной со слизистой

оболочкой лимфоидной ткани (MALT), плазмноклеточный лейкоз, анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL), лейкоз или лимфому.

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

В некоторых вариантах осуществления множественная миелома представляет собой впервые диагностированную 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, имеют ранние рецидивы и плохой прогноз и исход. Субъектов можно отнести к имеющим 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 пациент, имеющий множественную миелому высокого риска, имеет одну или более хромосомных аномалий, включая: $t(4;14)(p16;q32)$, $t(14;16)(q32;q23)$, $del17p$, $1qAmp$, $t(4;14)(p16;q32)$ 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 можно применять для определения рецидивирующих или рефрактерных форм заболевания. Симптомами, которые могут быть связаны, являются, например, ухудшение или отсутствие улучшения состояния пациента или возврат или ухудшение различных симптомов, связанных с солидными опухолями, и/или распространение раковых клеток в организме из одного места в другие органы, ткани или клетки.

Цитогенетические аномалии можно обнаруживать, например, с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). При хромосомных транслокациях онкоген транслоцируется в область IgH на хромосоме 14q32, из-за чего эти гены дисрегулируются. $t(4;14)(p16;q32)$ включает транслокацию рецептора 3 фактора роста фибробластов (FGFR3) и белка, содержащего SET-домен множественной миеломы (MMSET) (также называемого WHSC1/NSD2) и $t(14; 16)(q32;q23)$ включает транслокацию фактора транскрипции MAF C-MAF. Делеция 17p ($del17p$) включает потерю генного локуса p53.

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

В некоторых вариантах осуществления наблюдается рецидив или рефрактерность множественной миеломы к лечению антителом к CD38. В некоторых вариантах осуществления наблюдается рецидив или рефрактерность множественной миеломы к

лечению леналиномидом. В некоторых вариантах осуществления наблюдается рецидив или рефрактерность множественной миеломы к лечению бортезомибом. В некоторых вариантах осуществления наблюдается рецидив или рефрактерность множественной миеломы к лечению помалидомидом. В некоторых вариантах осуществления наблюдается рецидив или рефрактерность множественной миеломы к лечению карфилзомибом. В некоторых вариантах осуществления наблюдается рецидив или рефрактерность множественной миеломы к лечению элтозумабом. В некоторых вариантах осуществления наблюдается рецидив или рефрактерность множественной миеломы к лечению иксазомибом. В некоторых вариантах осуществления наблюдается рецидив или рефрактерность множественной миеломы к лечению мелфаланом. В некоторых вариантах осуществления наблюдается рецидив или рефрактерность множественной миеломы к лечению талидомидом.

В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой AML.

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

В некоторых вариантах осуществления AML представляет собой AML с по меньшей мере одной генетической аномалией. В некоторых вариантах осуществления AML представляет собой AML с мультилинейной дисплазией. В некоторых вариантах осуществления AML представляет собой связанный с терапией AML. В некоторых вариантах осуществления AML представляет собой недифференцированный AML. В некоторых вариантах осуществления AML представляет собой AML с минимальным созреванием. В некоторых вариантах осуществления AML представляет собой AML с созреванием. В некоторых вариантах осуществления AML представляет собой острый миеломоноцитарный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления AML представляет собой острый моноцитарный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления AML представляет собой острый эритроидный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления AML представляет собой острый мегакариобластный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления AML представляет собой острый базофильный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления AML представляет собой острый панмиелоз с фиброзом. В некоторых вариантах осуществления AML 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 в связанной с FMS тирозинкиназе 3 (FLT3). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна генетическая аномалия представляет собой мутацию в нуклеофосмине (NPM1). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна генетическая аномалия представляет собой мутацию в изоцитратдегидрогеназе 1 (IDH1). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна генетическая аномалия представляет собой мутацию в изоцитратдегидрогеназе-2 (IDH2). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна генетическая аномалия представляет собой мутацию в ДНК-(цитозин-5)-метилтрансферазе 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 во вспомогательном факторе U2 малой ядерной РНК 1(U2AF1). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна генетическая аномалия представляет собой мутацию в энхансере субъединицы ингибирующего комплекса 2 zeste 2 polycomb (EZH2). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна генетическая аномалия представляет собой мутацию в факторе структурного сохранения хромосом 1A (SMC1A). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна генетическая аномалия представляет собой мутацию в факторе 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 ALL.

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

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

В некоторых вариантах осуществления пациент с ALL имеет филадельфийскую хромосому, или является резистентным, или приобрел резистентность к лечению ингибитором киназы BCR-ABL.

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

Ph-хромосома присутствует у около 20% взрослых с ALL и у небольшого процента детей с ALL, и ее ассоциируют с неблагоприятным прогнозом. На момент рецидива пациенты с Ph+ положительным ALL могут получать схему лечения с ингибитором тирозинкиназы (TKI), а потому могут приобрести резистентность к TKI. Поэтому антитела к CD38 можно вводить 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.

Другими хромосомными перестройками, выявленными у пациентов с ALL В-линии, являются t(v;11q23) (MLL с перестройкой), 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 пациента ALL имеется t(v;11q23) (MLL с перестройкой), 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 MGUS.

В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой ALL.

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 FL.

В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой MCL.

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

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

В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой AL.

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

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

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

В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой CLL.

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

В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой CML.

В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой HCL.

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

В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль

представляет собой ходжкинскую лимфому.

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

В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой MZL.

В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой MALT.

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

В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой ALCL.

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 (NSCLC), рак печени, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак яичника, рак эндометрия, рак поджелудочной железы, меланому, рак пищевода, рак ЖКТ, рак желудка, почечную карциному, рак мочевого пузыря, гепатоцеллюлярную карциному, почечноклеточную карциному, уротелиальную карциному, рак головы и шеи, глиому, глиобластому, колоректальный рак, рак щитовидной железы, эпителиальный рак, аденокарциномы или распространенные солидные опухоли.

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 желудка.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак ЖКТ.

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 почечноклеточную карциному.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой уrogenитальную 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 эпителиальный рак.

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 относится к изотипу 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 представлять собой известные антитела, такие как mAb003, содержащие 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, описанное 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)

EVQLLES GGGLVQPGSLRLSCAVSGFTFNSFAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGS
GGGTY YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYFCAKDKILWFGEPVFDYW
GQGT LVTVSS

SEQ ID NO: 5 (VL даратумумаба)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRA
TGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 6 (HCDR1 даратумумаба)

SFAMS

SEQ ID NO: 7 (HCDR2 даратумумаба)

AISGSGGGTY YADSVKG

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
GGGTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAKDKILWFGPEVFDYW
GQGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC
PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGD
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFNCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 13 (LC даратумумаба)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRA
TGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF
IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSL
SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 14

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSSYAFSWVRQAPGQGLEWMGRVIP
FLGIANSAQKFQGRVTITADKSTSTAYMDLSSLRSEDVAVYYCARDIAALGPFQDYWGQ
GTLTVTVSSAS

SEQ ID NO: 15

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNSYPRTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 16

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIYYPH
DSDARYSPSFQGVTFSSADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHVGWGSRYWYFDL
WGRGTLTVTVSS

SEQ ID NO: 17

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPGLLIYDASNRA
SGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGGGKVEIK

SEQ ID NO: 18

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMNWVRQAPGKGLEWVSGISG
DPSNTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLPLVYTGFAFWG
QGTLTVTVSS

SEQ ID NO: 19

DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNLRHYYVYWYQQKPGQAPVLVIYGDSKRPS
GIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQTYTGGASLVFGGGTKLTVLGG

SEQ ID NO 20:

QVQLVQSGAEVAKPGTSVKLSCKASGYTFTDYWMQWVKQRPGQGLEWIGTIYP
GDGDTGYAQKFQGKATLTADKSSKTVYMHLSSLASEDSAVYYCARGDYYSNSLDYW
GQGTSVTVSS

SEQ ID NO: 21:

DIVMTQSHLSMSTSLGDPVSITCKASQDVSTVVAWYQQKPGQSPRRLIYSASYRY
IGVDPDRFTGSGAGTDFFTISSVQAEDLAVYYCQQHYSPPYTFGGGTKLEIK

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 относится к изотипу IgG1.

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

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

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

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

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

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

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

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

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение пациенту одного или более противораковых терапевтических средств.

В некоторых вариантах осуществления одно или более противораковых терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из трансплантата аутологичных стволовых клеток (ASCT), лучевой терапии, хирургии, химиотерапевтического агента, иммуномодулирующего агента и нацеленной противораковой терапии.

В некоторых вариантах осуществления одна или более противораковых терапий

представляет собой трансплантат аутологичных стволовых клеток (ASCT). В некоторых вариантах осуществления одна или более противораковых терапий представляют собой лучевую терапию. В некоторых вариантах осуществления одна или более противораковых терапий представляют собой хирургическое вмешательство. В некоторых вариантах осуществления одна или более противораковых терапий представляют собой химиотерапевтический препарат. В некоторых вариантах осуществления одна или более противораковых терапий представляют собой иммуномодулирующий агент. В некоторых вариантах осуществления одна или более противораковых терапий представляют собой нацеленную противораковую терапию.

В некоторых вариантах осуществления одна или более противораковых терапий выбраны из группы, состоящей из леналидомида, талидомида, помалидомида, бортезомиба, карфилзомиба, элтозумаба, иксазомиба, мелфалана, дексаметазона, винкристина, циклофосфида, гидроксиданорубицина, 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 обеспечивают 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 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 обеспечивают 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 обеспечивают 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 обеспечивают 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.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят или обеспечивают 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 рН около 5,6.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят или обеспечивают 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 рН около 5,6.

Комбинации антител к CD38 и биспецифических антител к ВСМАхCD3

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

В описании также предложен способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества биспецифического антитела ВСМАхCD3 для лечения рака, причем пациент получал лечение антителом к CD38 перед введением биспецифического антитела к ВСМАхCD3.

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

Перенаправляющие Т-клетки терапевтические средства, такие как биспецифические антитела к ВСМАхCD3, такие как JNJ-957, перенаправляют Т-клетки на ВСМА-положительные опухолевые клетки, такие как клетки множественной миеломы, с последующим высвобождением перфорина/гранзима или активацией пути FASL/FAS и в конечном счете гибелью ВСМА-положительных опухолевых клеток. Таким образом, на эффективность перенаправляющих Т-клетки терапевтических средств, таких как биспецифические антитела к ВСМАхCD3, может влиять доступность и активность рекрутированных Т-клеток, а также, возможно, модулированная экспрессия ассоциированного с опухолью антигена, такого как ВСМА, на опухолевых клетках.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак, экспрессирующий ВСМА.

Антиген созревания В-клеток (ВСМА) представляет собой связанный с клеточной мембраной член семейства рецепторов фактора некроза опухоли, участвующий в дифференцировке В-клеток в плазмочиты. Экспрессия ВСМА ограничена В-клеточной

линией, в которой этот белок преимущественно экспрессируется в интерфолликулярной области зародышевых центров и на дифференцированных плазмочитах и плазмобластах. ВСМА практически отсутствует на интактных 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 с неопределенной значимостью (MGUS), В-клеточный острый лимфобластный лейкоз, диффузную В-крупноклеточную лимфому, лимфому Беркитта, фолликулярную лимфому, мантийноклеточную лимфому, макроглобулинему Вальденстрема, плазмоклеточный лейкоз, амилоидоз легких цепей или неходжкинскую лимфому. Рак диагностирует опытный врач.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет рецидив или рефрактерность к лечению антителом к CD38 или леналиномидом или их комбинацией.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет рецидив или рефрактерность к лечению антителом к CD38. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет рецидив или рефрактерность к лечению леналиномидом.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет рецидив или рефрактерность к лечению предшествующим противораковым препаратом, таким как терапевтическое средство, используемое для лечения множественной миеломы или других гематологических злокачественных опухолей.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет рефрактерность или рецидив при лечении препаратом 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 пациент имеет рецидив или рефрактерность к лечению препаратом DARZALEX[®] (даратумумаб).

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 и антитело к CD38 представляют собой антигенсвязывающие фрагменты. Примерами антигенсвязывающих фрагментов являются Fab, F(ab')₂, Fd и Fv.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 является химерным, гуманизированным или человеческим.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 имеет изотип IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 имеет изотип IgG4.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к ВСМАхCD3

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

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

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

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 относится к изотипу 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 к ВСМАхCD3 и антитело к CD38 вводят путем внутривенной инъекции.

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

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

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение пациенту одного или более противораковых терапевтических средств.

В некоторых вариантах осуществления одно или более противораковых терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из трансплантата аутологичных стволовых клеток (ASCT), лучевой терапии, хирургии, химиотерапевтического агента, иммуномодулирующего агента и нацеленной противораковой терапии.

В некоторых вариантах осуществления одно или более противораковых терапевтических средств выбраны 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 обеспечивают 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 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 обеспечивают 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 обеспечивают 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 обеспечивают 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.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят или обеспечивают 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 рН около 5,6.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят или обеспечивают 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 рН около 5,6.

Дозы биспецифического антитела к ВСМАхCD3 и антитела к CD38, вводимой пациенту, имеющему рак, такой как множественная миелома, достаточно для ослабления или по меньшей мере частичного купирования заболевания, лечение которого осуществляют («терапевтически эффективное количество»), и включает 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. К приемлемым дозам относятся, 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.

Кроме того, можно вводить фиксированную единичную дозу биспецифического антитела к 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, например, множественной миеломы, обычно можно вводить от 1 до 8 доз (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8), но можно давать и 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более доз.

Введение биспецифического антитела к 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. Кроме того, возможны повторные курсы лечения в виде длительного введения. При повторном введении можно вводить такую же дозу или другую дозу. Например, биспецифическое антитело к 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 к 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 к ВСМАхCD3 и антитело к CD38 можно обеспечивать в виде суточной дозы в количестве от около 0,1 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 дня 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 мг/кг, или в альтернативном варианте осуществления по меньшей мере в одну из недели 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 мг/кг 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 к ВСМАхCD3 и антитело к CD38 можно также вводить профилактически, чтобы снижать риск развития рака, такого как множественная миелома, замедлять начало развития событий при прогрессировании рака и/или снижать риск рецидива в случае ремиссии рака.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 вводят пациенту после введения пациенту антитела к CD38. Биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 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 пациент, которому вводят антитело к ВСМАхCD3, является резистентным и/или рефрактерным к лечению антителом к CD38.

В изобретении также предложена фармацевтическая композиция, содержащая биспецифическое антитело к ВСМАхCD3, включающее ВСМА-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 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 к ВСМАхCD3, 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 маннита и около 0,04% масс./об. полисорбата-20 (PS-20); при pH около 5,5.

Биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 может быть приготовлено в виде фармацевтической композиции, содержащей от около 20 мг/мл до около 120 мг/мл антитела, уксусной кислоты, гистидина, хлорида натрия, маннита и/или полисорбата-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 дополнительно 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 сочетании с 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 композиция содержит около 10 мМ гистидина.

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

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

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая 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 к ВСМАхCD3 и антитело к CD38.

Лечение биспецифическими антителами к ВСМАхCD3 у пациентов с рецидивом или рефрактерностью

В описании также предложен способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества биспецифического антитела ВСМАхCD3 для лечения рака, причем у пациента наблюдается рецидив или

рефрактерность к лечению предшествующим противораковым терапевтическим средством.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к 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 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 SEQ ID NO: 40.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к BCMAxCD3 имеет изотип IgG4 и содержит фенилаланин в положении 405, и аргинин в положении 409, в HC1, и лейцин в положении 405, и лизин в положении 409 в HC2, причем нумерация остатков соответствует индексу ЕС.

В некоторых вариантах осуществления 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.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к 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.

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 пациент, имеющий множественную миелому высокого риска, имеет одну или более хромосомных аномалий, включая:

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 пациент имеет 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 пациент имеет рецидив или рефрактерность к лечению леналиномидом. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет рецидив или рефрактерность к лечению бортезомибом. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет рецидив или рефрактерность к лечению помалидомидом. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет рецидив или рефрактерность к лечению карфилзомибом. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет рецидив или рефрактерность к лечению элтозумабом. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет рецидив или рефрактерность к лечению иксазомибом. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет рецидив или рефрактерность к лечению мелфаланом. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет рецидив или рефрактерность к лечению талидомидом.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет 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 относится к изотипу 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 относится к изотипу IgG1.

В некоторых вариантах осуществления пациент представляет собой человека.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение пациенту одного или более противораковых терапевтических средств.

В некоторых вариантах осуществления одно или более противораковых терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из трансплантата аутологичных стволовых клеток (ASCT), лучевой терапии, хирургии, химиотерапевтического агента, иммуномодулирующего агента и нацеленной противораковой терапии.

В некоторых вариантах осуществления одно или более противораковых терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из леналидомида, талидомида, помалидомида, бортезомиба, карфилзомиба, элтозумаба, иксазомиба, мелфалана, преднизона или дексаметазона или любой их комбинации.

Комбинированные виды терапии с перенаправляющими Т-клетки

терапевтическими средствами, которые связывают GPRC5D, и с антителами к CD38

В описании также предложен способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества перенаправляющего Т-клетки терапевтического средства, связывающегося с GPRC5D, и антитела к CD38 для лечения рака.

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

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется рецидив или рефрактерность к лечению предыдущим противораковым 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 ЖКТ, 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 пациент имеет 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 пациент имеет рецидив или рефрактерность к лечению леналиномидом. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет рецидив или рефрактерность к лечению бортезомибом. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет рецидив или рефрактерность к лечению помалидомидом. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет рецидив или рефрактерность к лечению карфилзомибом. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет рецидив или рефрактерность к лечению элтозумабом. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет рецидив или рефрактерность к лечению иксазомибом. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет рецидив или рефрактерность к лечению

мелфаланом. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет рецидив или рефрактерность к лечению талидомидом. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет рецидив или рефрактерность к лечению антителом к CD38.

В некоторых вариантах осуществления множественная миелома представляет собой впервые диагностированную 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 пациент, имеющий множественную миелому высокого риска, имеет одну или более хромосомных аномалий, включая:

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 связывается с CD3, CD3-эпсилоном (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 SEQ ID NO: 40.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывается с 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 Fc-замен, которые уменьшают связывание мультиспецифического антитела с Fcγ-рецептором (FcγR).

В некоторых вариантах осуществления одна или более замен в Fc выбраны 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/делеции G236/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/делеции G236/G237A/P238S на IgG4, причем нумерация остатков соответствует индексу 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, или 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 мультиспецифическое антитело 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 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 относится к изотипу 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 относится к изотипу 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, связывающееся с GPRC5D, и антитело к CD38, вводят путем внутривенной инъекции.

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

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

В некоторых вариантах осуществления пациент представляет собой человека.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, связывающееся с GPRC5D, представляет собой биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение пациенту одного или более противораковых терапевтических средств.

В некоторых вариантах осуществления одно или более противораковых терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из трансплантата аутологичных стволовых клеток (ASCT), лучевой терапии, хирургии, химиотерапевтического агента, иммуномодулирующего агента и нацеленной противораковой терапии.

В некоторых вариантах осуществления одно или более противораковых терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из леналидомида, талидомида, помалидомида, бортезомиба, карфилзомиба, элтозумаба, иксазомиба, мелфалана, дексаметазона или преднизона.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD38 вводят или обеспечивают 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 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 обеспечивают 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 обеспечивают 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 обеспечивают 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 обеспечивают 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 обеспечивают 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 обеспечена фармацевтическая комбинация, содержащая биспецифическое антитело к 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 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 к 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, содержащее 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 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 дополнительно 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 рН около 5,6.

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

Лечение биспецифическими антителами к GPRC5DхCD3 у пациентов с рецидивом или рефрактерностью

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

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к GPRC5DхCD3 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 SEQ ID NO: 40.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к GPRC5DхCD3 имеет изотип IgG4 и содержит фенилаланин в положении 405, и аргинин в положении 409, в HC1, и лейцин в положении 405, и лизин в положении 409 в HC2, причем нумерация остатков соответствует индексу ЕС.

В некоторых вариантах осуществления 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.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к 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.

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 карциному шейки матки.

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

В некоторых вариантах осуществления пациент, имеющий множественную

миелому высокого риска, имеет одну или более хромосомных аномалий, включая:

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 пациент имеет рефрактерность или рецидив к лечению антителом к CD38, леналиномидом, бортезомибом, помалидомидом, карфилзомибом, элтозумабом, иксазомибом, мелфаланом или талидомидом или любой их комбинацией.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет 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 относится к изотипу 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 относится к изотипу IgG1.

В некоторых вариантах осуществления пациент представляет собой человека.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение пациенту одного или более противораковых терапевтических средств.

В некоторых вариантах осуществления одно или более противораковых терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из трансплантата аутологичных стволовых клеток (ASCT), лучевой терапии, хирургии, химиотерапевтического агента, иммуномодулирующего агента и нацеленной противораковой терапии.

В некоторых вариантах осуществления одна или более противораковых терапий выбраны 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, б-меркаптопурина, азациитидина, триоксида мышьяка и полностью транс-ретиноевой кислоты или любых их комбинаций.

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

В описании также предложен способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества перенаправляющего Т-клетки терапевтического средства, связывающегося с CD19, и антитела к CD38 для лечения рака.

В некоторых вариантах осуществления пациент 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, связывающегося с CD19, у пациента, имеющего рак, включающий введение пациенту антитела к CD38 перед введением перенаправляющего Т-клетки терапевтического средства, связывающегося с CD19.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется рецидив или рефрактерность к лечению предыдущим противораковым 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, ходжкинскую лимфому, неходжкинскую лимфому, DLBCL, FL, MCL, В-клеточную лимфому маргинальной зоны (MZL), лимфому из ассоциированной со слизистой оболочкой лимфатической ткани (MALT), CLL, ALL, AML, 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 публикации WO2019057124A1 описаны виды рака, поддающиеся лечению перенаправляющими Т-клетки терапевтическими средствами, которые связываются с CD19.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство связывается с CD3-эпсилоном (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 цилолейцела, тисагенлеклейцела-t, инебилизумаба, лизокабтагена маралейцела, XmAb-5574, CIK-CAR.CD19, ICTCAR-011, IM-19, JCAR-014, лонкастуксимаба тесирина, 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 цилолейцел, тисагенлеклейцел-t, инебилизумаб, лизокабтаген маралейцел, XmAb-5574, CIK-CAR.CD19, ICTCAR-011, IM-19, JCAR-014, лонкастуксимаб тесирин, 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, 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 относится к изотипу 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 относится к изотипу 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, связывающееся с CD19, и антитело к CD38, вводят путем внутривенной инъекции.

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

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

В некоторых вариантах осуществления пациент представляет собой человека.

В некоторых вариантах осуществления перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, связывающееся с CD19, представляет собой биспецифическое антитело к CD19хCD3.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение пациенту одного или более противораковых терапевтических средств.

В некоторых вариантах осуществления одно или более противораковых терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из трансплантата аутологичных стволовых клеток (ASCT), лучевой терапии, хирургии, химиотерапевтического агента, иммуномодулирующего агента и нацеленной противораковой терапии.

В описании также обеспечена фармацевтическая комбинация, содержащая биспецифическое антитело к CD19хCD3, содержащее блинатумомаб с SEQ ID NO: 53 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 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 дополнительно 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 рН 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 рН около 5,6.

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

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

Набор, содержащий фармацевтическую комбинацию, содержащую блинатумомаб с SEQ ID NO: 53 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, например биспецифическое антитело. Различные мультиспецифические и/или биспецифические форматы включают форматы, описанные в настоящем документе, и 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, причем полноразмерные антитела IgG слиты с дополнительным Fab-фрагментом или частями Fab-

фрагмента; слитые молекулы Fc, причем одноцепочечные молекулы Fv или стабилизированные диатела слиты с константными доменами тяжелой цепи, областями Fc или их частями; слитые молекулы Fab, причем разные Fab-фрагменты слиты друг с другом; антитела из тяжелых цепей на основе ScFv и диател (например, доменные антитела, нанотела), причем 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 мультиспецифические антитела, полученные методом обмена плечами. Примеры мультиспецифических и/или биспецифических форматов включают молекулы с двойным нацеливанием, включая молекулы (DT)-Ig двойного нацеливания (GSK/Domantis), антитело «два в одном» (Genentech) и mAb2 (F-Star), двойной вариабельный домен (DVD)-Ig (Abbott), Ts2Ab (MedImmune/AZ) и BsAb (Zymogenetics), HERCULES (Biogen Idec) и TvAb (Roche), гибриды ScFv/Fc Fusions (Academic Institution), SCORPION (Emergent BioSolutions/Trubion, Zymogenetics/BMS) и перенацеливающиеся антитела с двойной аффинностью (Fc-DART) (MacroGenics), F(ab)₂ (Medarex/AMGEN), «двойного действия» или Bis-Fab (Genentech), Dock-and-Lock (DNL) (ImmunoMedics), двухвалентное биспецифическое (Biotecnol) и Fab-Fv (UCB-Celltech), биспецифический T-клеточный активатор (BITE) (Micromet), тандемное диатело (Tandab) (Affimed), перенацеливающиеся антитела с двойной аффинностью (DART) (MacroGenics), одноцепочечное диатело (Academic), TCR-подобные антитела (AIT, ReceptorLogics), слияние ScFv человеческого сывороточного альбумина (Merrimack) и COMBODY (Epigen Biotech), нанотела с двойным нацеливанием (Ablynx), антитела с двойным нацеливанием только из доменов тяжелых цепей. Были описаны разные форматы биспецифических антител, например, в публикации Chames and Baty (2009) *Curr Opin Drug Disc Dev* 12: 276 и Nunez-Prado et al., (2015) *Drug Discovery Today* 20(5):588-594.

Способы получения антител, применяемых в способах изобретения

Антитела, применяемые в способах изобретения, связывающие конкретные антигены, могут также быть выбраны *de novo*, например, из библиотеки фагового дисплея, в которой фаг конструируется таким образом, чтобы экспрессировать иммуноглобулины человека или их участки, такие как Fab, одноцепочечные антитела (scFv) или неспаренные или спаренные вариабельные 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, экспрессирующих вариабельные области тяжелой и легкой цепей антитела в виде гибридных белков с белком оболочки бактериофага pIX, как описано в публикации 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 ВСМА, 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 с помощью введения асимметричных мутаций в области СНЗ двух моноспецифических гомодимерных антител и образования биспецифического гетеродимерного антитела из двух родительских моноспецифических гомодимерных антител в восстановительных условиях для обеспечения изомеризации дисульфидной связи, в соответствии со способами, описанными в международной патентной публикации № 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; таким образом получали биспецифическое антитело в результате обмена плечами Fab. Условия инкубации можно оптимально возвращать к невосстанавливающим. Примерами восстанавливающих агентов, которые можно использовать, являются 2-меркаптоэтиламин (2-МЕА), дитиотреитол (DTT), дитиозэритрит (DTE), глутатион, трис(2-карбоксиэтил)фосфин (ТСЕР), L-цистеин и бета-меркаптоэтанол, предпочтительно восстанавливающий агент выбран из группы, состоящей из: 2-меркаптоэтиламина, дитиотреитола и трис(2-карбоксиэтил)фосфина. Например, можно использовать инкубацию в течение по меньшей мере 90 мин при температуре по меньшей мере 20 °С в присутствии по меньшей мере 25 мМ 2-МЕА или в присутствии по меньшей мере 0,5 мМ дитиотреитола при значении pH 5-8, например при pH 7,0 или при pH 7,4.

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

Пригодные для использования дополнительные мутации СНЗ включают такие технологии, как мутации Duobody® (Genmab), мутации «выступ во впадину» (Genentech), электростатически соответствующие 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 мутации F405L/K409R, дикий тип/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 публикации WO1996/027011 и включают мутации на границе области СНЗ, в которой аминокислоту в малой боковой цепи (впадина) вводят в первую область СНЗ, а аминокислоту с большой боковой цепью (выступ) вводят во вторую область СНЗ, что приводит к предпочтительному взаимодействию между первой областью СНЗ и второй областью СНЗ. Примерами мутаций в области СНЗ, 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 тяжелых цепей можно стимулировать путем использования электростатических взаимодействий в результате замены положительно заряженных остатков в первой области СНЗ и отрицательно заряженных остатков во второй области СНЗ, как описано в публикациях 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 публикации US2012/0149876 или US2013/0195849.

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

К другим примерам подходящих для применения мутаций относятся 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 публикациях 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 двойным переменным доменом (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; причем линкер необязателен) или 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), антитела с двумя или более доменами (dAb), конъюгированными друг с другом, диатела, антитела, содержащие

только тяжелые цепи, такие как антитела верблюдовых и сконструированные антитела верблюдовых, антитела с двойным нацеливанием (DT)-Ig (GSK/Domantis), антитело «два в одном» (Genentech), поперечношитые Mab (Karmanos Cancer Center), mAb2 (F-Star) и CovX-body (CovX/Pfizer), IgG-подобные биспецифические (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), антитело, полученное в соответствии с технологией двойного перенацеливания аффинности (Fc-DART) (MacroGenics) и двойное антитело (ScFv)₂-Fab (National Research Center for Antibody Medicine, Китай), «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, без ограничений, биспецифический T-клеточный активатор (BiTE) (Micromet), тандемное диатело (Tandab) (Affimed), перенацеливающиеся антитела с двойной аффинностью (DART) (MacroGenics), одноцепочечное диатело (Academic), TCR-подобные антитела (AIT, ReceptorLogics), слияние 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 перенацеливающих T-клетки терапевтических средств, таких как биспецифические или мультиспецифические антитела или антитела к CD38, может содержать по меньшей мере одну замену, которая уменьшает связывание перенацеливающего T-клетки терапевтического средства 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).

Позиции в Fc-области, в которые можно вводить замену для уменьшения связывания Fc с активирующим FcγR и, соответственно, минимизации эффекторных функций антитела, представляют собой 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/делецию G236/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/делецию G236/G237A/P238S на IgG4.

Заменами в Fc, которые можно применять для снижения CDC, является замена K322A.

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

Пример IgG1 дикого типа, содержащего аминокислотную последовательность с

SEQ ID NO: 103.

SEQ ID NO: 103:

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP
ELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

SEQ ID NO: 104:

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVNHDHPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFL
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP
SQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTV
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, предложенных в настоящем документе, можно оценивать 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

оценивать с использованием макрофагов моноцитарного происхождения в качестве эффекторных клеток, а также клеток, экспрессирующих белок, с которым связывается антитело, в качестве клеток-мишеней, которые также сконструированы 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 связывается с компонентом комплемента C1q и активирует его, а он, 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 (BSA) (BD Biosciences, г. Сан-Хосе, штат Калифорния, США) в течение 30 мин при 4 °C. Клетки инкубируют с исследуемым антителом на льду в течение 1,5 часа 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, впоследствии 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, штат Массачусетс, США). Сигналы PE и DRAQ7 от окрашенных клеток определяют с помощью проточного цитометра Miltenyi

MACSQuant (Miltenyi Biotec, г. Оберн, штат Калифорния, США) с использованием соответственно канала В2 и В4. Живые клетки выделяют 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 полученные методами генной инженерии рецепторы. Эти сконструированные рецепторы можно легко вводить и экспрессировать в иммунных клетках, включая Т-клетки, в соответствии с методиками, известными в данной области. При наличии CAR один рецептор может быть запрограммирован на распознавание специфического антигена, а также при связывании с этим антигеном на активацию иммунной клетки для атаки и разрушения клетки, несущей этот антиген. Если эти антигены присутствуют на опухолевых клетках, иммунную клетку, которая экспрессирует CAR, можно нацеливать на опухолевую клетку и на ее уничтожение.

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

Внеклеточный домен CAR может содержать любой полипептид, который связывается с желаемым антигеном (например, неоантигеном предстательной железы). Внеклеточный домен может содержать scFv, часть антитела или альтернативный каркас. CAR также могут быть сконструированы с возможностью связывания с двумя или более желательными антигенами, которые могут быть расположены вместе и разделены линкерными последовательностями. Например, антитело с одним или более доменами, scFv, плазма VHH антитела или другие фрагменты антител, содержащих только VH, могут быть организованы в тандем посредством линкера для обеспечения биспецифичности или мультиспецифичности 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, BAFTR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRFL1), CD160, CD19, IL2R бета, IL2R гамма, IL7R а, 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, CD118, LFA-1, ITGB7, TNFR2, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRT AM, 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 являются хорошо известными молекулами клеточной поверхности, отличными от антигенных рецепторов или Fc-рецепторов, которые обеспечивают второй сигнал, необходимый для эффективной активации и функционирования Т-лимфоцитов после связывания 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/или ZAP70.

Внутриклеточный сигнальный домен CAR может быть получен из сигнальных доменов, например OО3ζ, CD3ε, CD22, CD79a, CD66d или CD39. Термин «внутриклеточный сигнальный домен» относится к части полипептида CAR, которая участвует в передаче сообщения об эффективном связывании CAR с целевым антигеном внутрь иммунной эффекторной клетки для активации функции эффекторной клетки, например активации, продукции цитокинов, пролиферации и цитотоксической активности, включая высвобождение цитотоксических факторов в клетку-мишень, связанную с CAR, или других клеточных ответов, вызываемых после связывания антигена с внеклеточным доменом CAR.

Необязательный линкер CAR, расположенный между внеклеточным доменом и трансмембранным доменом, может представлять собой полипептид длиной от приблизительно 2 до 100 аминокислот. Линкер может включать 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 может также быть получен из шарнирной области или части шарнирной области любого иммуноглобулина.

Примерами пригодных для использования CAR могут быть, например, CAR, содержащий внеклеточный домен, который связывается с неоантигеном предстательной железы по изобретению, трансмембранный домен CD8 и сигнальный домен CD3ζ. К другим примерам относятся CAR, содержащие внеклеточный домен, который связывается с неоантигеном предстательной железы по изобретению, трансмембранный домен CD8 или CD28, костимулирующий домен CD28, 41BB или OX40 и сигнальный домен CD3ζ.

CAR получают с помощью стандартных методов молекулярной биологии. Внеклеточный домен, который связывается с желаемым антигеном, может быть получен из антител или их антигенсвязывающих фрагментов, созданных 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 описаниями, представленными в других разделах настоящего документа. Элементы из вариантов осуществления изобретения, изложенных выше, описанные в связи с изобретением, описанным в настоящем документе, также относятся ко всем и каждому из этих дополнительно пронумерованных вариантов осуществления.

Вариант осуществления 1. Антитело к CD38 для применения в лечении пациента, имеющего рак, в комбинации с перенаправляющим Т-клетки терапевтическим средством

Вариант осуществления 2. Антитело к CD38 для применения в повышении эффективности перенаправляющего Т-клетки терапевтического средства у пациента, 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, характеризующееся тем, что оно предназначено для получения комбинации, пригодной для лечения рака у нуждающегося в этом пациента.

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

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

Вариант осуществления 7. Антитело к CD38 для применения согласно любому из вариантов осуществления 1-6, причем перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство связывается с CD3, CD3-эпсилоном (CD3 ϵ), CD8, KI2L4, NKG2E, NKG2D, NKG2F, BTNL3, CD186, BTNL8, PD-1, CD195 или NKG2C.

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

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

вариабельную область (VH) тяжелой цепи с SEQ ID NO: 39 и вариабельную область (VL) легкой цепи 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 из вариантов осуществления 1-8, причем 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 с SEQ ID NO: 30, и CD3-связывающий домен, содержащий VH с SEQ ID NO: 39 и VL SEQ ID NO: 40.

Вариант осуществления 10. Антитело к CD38 для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-9, причем 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 из вариантов осуществления 1-10, причем 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 в соответствии с любым из вариантов осуществления 111, причем 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 из вариантов осуществления 1-12, причем 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 или SEQ ID NO: 76, LCDR1 или SEQ ID NO: 77, LCDR2 или 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 в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-13, причем 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 в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-14, причем 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 SEQ ID NO: 40.

Вариант осуществления 16. Антитело к CD38 для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-15, причем 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 из вариантов осуществления 1-16, причем 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 SEQ ID NO: 53.

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

PSMA-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 54, HCDR2 или SEQ ID NO: 55, HCDR3 или SEQ ID NO: 56, LCDR1 или SEQ ID NO: 9, LCDR2 или 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 SEQ ID NO: 40.

Вариант осуществления 19. Антитело к CD38 для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-18, причем 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 из вариантов осуществления 1-19, причем 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 или SEQ ID NO: 76, LCDR1 или SEQ ID NO: 77, LCDR2 или 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 в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-20, причем 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 из вариантов осуществления 1-21, причем 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, причем мультиспецифическое антитело относится к изотипу IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

Вариант осуществления 24. Антитело к CD38 для применения согласно варианту осуществления 22 или 23, причем мультиспецифическое антитело содержит одну или более Fc-замен, которые уменьшают связывание мультиспецифического антитела с Fcγ-рецептором (FcγR).

Вариант осуществления 25. Антитело к CD38 для применения согласно любому из вариантов осуществления 22-24, причем одна или более замен в Fc выбраны 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/делеции G236/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/делеции G236/G237A/P238S на IgG4, причем нумерация остатков соответствует индексу ЕС.

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

Вариант осуществления 27. Антитело к CD38 для применения согласно любому из вариантов осуществления 22-26, причем 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, причем одна или более асимметричных замен выбраны из группы, состоящей из F450L/K409R, дикий тип/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 из вариантов осуществления 1-28, причем у пациента впервые диагностирован рак.

Вариант осуществления 30. Антитело к CD38 для применения согласно любому из вариантов осуществления 1-29, причем у пациента имеется рецидив или рефрактерность к предыдущей противораковой терапии.

Вариант осуществления 31. Антитело к CD38 для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-30, причем рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль или солидную опухоль.

Вариант осуществления 32. Антитело к CD38 для применения согласно любому из вариантов осуществления 1-31, причем гематологическая злокачественная опухоль представляет собой множественную миелому, вялотекущую множественную миелому, моноклональную гаммопатию с неопределенной значимостью (MGUS), острый лимфобластный лейкоз (ALL), диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), лимфому Беркитта (BL), фолликулярную лимфому (FL), мантийноклеточную лимфому (MCL), макроглобулинемию Вальденстрема, плазмоклеточный лейкоз, амилоидоз легких цепей (AL), лимфобластный лейкоз В-клеточных предшественников, острый миелоидный лейкоз (AML), миелодиспластический синдром (MDS), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), злокачественное В-клеточное заболевание, хронический миелоидный лейкоз (CML), волосатоклеточный лейкоз (HCL), бластную плазмоцитоидную дендритноклеточную опухоль, ходжкинскую лимфому, неходжкинскую лимфому, В-клеточную лимфому маргинальной зоны (MZL), или лимфому ассоциированной со слизистой оболочкой лимфоидной ткани (MALT), плазмоклеточный лейкоз,

анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL), лейкоз или лимфому.

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

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

Вариант осуществления 35. Антитело к CD38 для применения согласно любому из вариантов осуществления 1-34, причем множественная миелома представляет собой множественную миелому высокого риска.

Вариант осуществления 36. Антитело к CD38 для применения согласно варианту осуществления 35, причем пациент, имеющий множественную миелому высокого риска, имеет одну или более хромосомных аномалий, включая:

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 по любому варианту осуществления 1-36, причем наблюдается рецидив или рефрактерность множественной миеломы 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 по любому из вариантов осуществления 1-37, причем 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, глиобластому, рак пищевода, рак желудка, рак ЖКТ, карциному почки, рак толстой кишки, рак мочевого пузыря, карциному шейки матки, меланому, гепатоцеллюлярную карциному, почечно-клеточную карциному, уротелиальную карциному, рак головы и шеи, глиому или глиобластому.

Вариант осуществления 39. Антитело к CD38 для применения согласно варианту осуществления 38, причем 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, причем AML представляет собой AML с по меньшей мере одной

генетической аномалией, AML с мультилинейной дисплазией, связанный с лечением AML, недифференцированный AML, AML с минимальным созреванием, AML 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, причем 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), ССААТ/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 в соответствии с вариантом осуществления 41, причем по меньшей мере одной генетической аномалией является транслокация 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 в соответствии с вариантом осуществления 32, причем ALL представляет собой ALL В-клеточной линии, ALL Т-клеточной линии, ALL у взрослых или ALL у детей.

Вариант осуществления 44. Антитело к CD38 для применения согласно варианту осуществления 43, причем пациент с ALL имеет филадельфийскую хромосому или является резистентным, или приобрел резистентность к лечению ингибитором BCR-ABL киназы.

Вариант осуществления 45. Антитело к CD38 для применения согласно любому из вариантов осуществления 1-44, причем 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 из вариантов осуществления 1-45, причем 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 из вариантов осуществления 1-46, причем антитело к CD38 относится к изотипу IgG1.

Вариант осуществления 48. Антитело к CD38 для применения согласно любому из вариантов осуществления 1-47, причем 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 из

вариантов осуществления 1-44, причем 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 в соответствии с вариантом осуществления 49, причем антитело к CD38 относится к изотипу IgG1.

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

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

Вариант осуществления 53. Антитело к CD38 для применения согласно любому из вариантов осуществления 1-52, причем одно или более противораковых терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из трансплантата аутологичных стволовых клеток (ASCT), лучевой терапии, хирургии, химиотерапевтического препарата, иммуномодулирующего агента и нацеленной противораковой терапии.

Вариант осуществления 54. Антитело анти-CD38 для применения согласно любому из вариантов осуществления 1-53, причем одна или более противораковых терапий выбраны 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 55. Антитело к CD38 для применения согласно любому из вариантов осуществления 1-54, причем 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 из вариантов осуществления 1-55, причем антитело к CD38 вводят или обеспечивают 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 маннита и около 0,04% масс./об. полисорбата-20 (PS-20); при pH около 5,5.

Вариант осуществления 57. Антитело к CD38 для применения в соответствии с

любым из вариантов осуществления 1-53, причем антитело к CD38 вводят или обеспечивают для введения в фармацевтической композиции, содержащей около 1800 мг антитела к CD38 и около 30 000 Ед гHuPH20.

Вариант осуществления 58. Антитело к CD38 для применения в соответствии с вариантом осуществления 57, причем антитело к CD38 вводят или обеспечивают 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 из вариантов осуществления 57-58, причем антитело к CD38 вводят или обеспечивают 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 из вариантов осуществления 57-59, причем антитело к CD38 вводят или обеспечивают 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 из вариантов осуществления 57-60, причем антитело к CD38 вводят или обеспечивают 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 к ВСМАхCD3 для применения в лечении пациента, имеющего рак, в комбинации с антителом к CD38.

Вариант осуществления 63. Биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 для применения в соответствии с вариантом осуществления 62, причем пациент получал лечение антителом к CD38 перед введением биспецифического антитела к ВСМАхCD3.

Вариант осуществления 64. Биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 для применения в соответствии с вариантом осуществления 62 или 63, причем биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 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.

Вариант осуществления 65. Биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 для применения согласно любому из вариантов осуществления 62-64, причем ВСМА-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 SEQ ID NO: 40.

Вариант осуществления 66. Биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 62-65, причем биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 имеет изотип IgG4 и содержит фенилаланин в положении 405, и аргинин в положении 409 в HC1, и лейцин в положении 405, и лизин в положении 409 в HC2, причем нумерация остатков соответствует индексу ЕС.

Вариант осуществления 67. Биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 62-66, причем биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 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 к ВСМАхCD3 для применения согласно любому из вариантов осуществления 62-67, причем биспецифическое антитело к 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.

Вариант осуществления 69. Биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 для применения согласно любому из вариантов осуществления 62-68, причем рак представляет собой рак, экспрессирующий ВСМА.

Вариант осуществления 70. Биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 для применения согласно любому из вариантов осуществления 62-69, причем рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль.

Вариант осуществления 71. Биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 для применения по любому варианту осуществления 62-70, причем у пациента имеется 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 ВСМАхCD3 для применения согласно любому из вариантов осуществления 62-71, причем пациент имеет рецидив или рефрактерность к лечению антителом к CD38.

Вариант осуществления 73. Биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 62-72, причем гематологическая злокачественная опухоль представляет собой множественную миелому, миелому, DLBLC, CLL, гипергаммаглобулинемию Вальденстрема или неходжкинскую

лимфому.

Вариант осуществления 74. Биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 для применения в соответствии с вариантом осуществления 73, причем множественная миелома представляет собой впервые диагностированную множественную миелому.

Вариант осуществления 75. Биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 для применения в соответствии с вариантом осуществления 74, причем множественная миелома представляет собой рецидивирующую или рефрактерную множественную миелому.

Вариант осуществления 76. Биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 для применения в соответствии с вариантом осуществления 74, причем множественная миелома представляет собой множественную миелому высокого риска.

Вариант осуществления 77. Биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 для применения согласно варианту осуществления 76, причем пациент, имеющий множественную миелому высокого риска, имеет одну или более хромосомных аномалий, включая:

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 к ВСМАхCD3 для применения согласно любому из вариантов осуществления 62-77, причем 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 к ВСМАхCD3 для применения согласно любому из вариантов осуществления 62-78, причем антитело к CD38 содержит VH с SEQ ID NO: 4 и VL с SEQ ID NO: 5.

Вариант осуществления 80. Биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 для применения согласно любому из вариантов осуществления 62-79, причем антитело к CD38 относится к изотипу IgG1.

Вариант осуществления 81. Биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 для применения согласно любому из вариантов осуществления 62-80, причем антитело к CD38 содержит HC с SEQ ID NO: 12 и LC с SEQ ID NO: 13.

Вариант осуществления 82. Биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 для применения согласно любому из вариантов осуществления 62-77, причем 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 к ВСМАхCD3 для применения в соответствии с вариантом осуществления 82, причем антитело к CD38 относится к изотипу IgG1.

Вариант осуществления 84. Биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 для применения согласно любому из вариантов осуществления 62-83, причем антитело к CD38 вводят в дозе от около 8 мг/кг до около 16 мг/кг.

Вариант осуществления 85. Биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 для применения согласно любому из вариантов осуществления 62-84, причем биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 и антитело к CD38 вводят путем внутривенной инъекции.

Вариант осуществления 86. Биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 для применения согласно любому из вариантов осуществления 62-84, причем биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 вводят путем внутривенной инъекции, а антитело к CD38 вводят путем подкожной инъекции.

Вариант осуществления 87. Биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 для применения согласно любому из вариантов осуществления 62-86, причем пациент представляет собой человека.

Вариант осуществления 88. Биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 для применения согласно любому из вариантов осуществления 62-87, дополнительно включающего введение пациенту одного или более противораковых терапевтических средств.

Вариант осуществления 89. Биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 для применения согласно варианту осуществления 88, причем одно или более противораковых терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из трансплантата аутологичных стволовых клеток (ASCT), лучевой терапии, хирургии, химиотерапевтического агента, иммуномодулирующего агента и нацеленной противораковой терапии.

Вариант осуществления 90. Биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 88-89, причем одна или более противораковых терапий выбраны из группы, состоящей из леналидомида, талидомида, помалидомида, бортезомиба, карфилзомиба, элтозумаба, иксазомиба, мелфалана, преднизона или дексаметазона, или любой их комбинации.

Вариант осуществления 91. Биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 для применения согласно любому из вариантов осуществления 62-90, причем антитело к CD38 вводят или обеспечивают 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 маннита и около 0,04%

масс./об. полисорбата-20 (PS-20); при pH около 5,5.

Вариант осуществления 92. Биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 62-90, причем антитело к CD38 вводят или обеспечивают для введения в фармацевтической композиции, содержащей около 1800 мг антитела к CD38 и около 30 000 Ед гHuPH20.

Вариант осуществления 93. Биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 для применения в соответствии с вариантом осуществления 92, причем антитело к CD38 вводят или обеспечивают для введения в фармацевтической композиции, содержащей около 120 мг/мл антитела к CD38 и около 2000 Ед/мл гHuPH20.

Вариант осуществления 94. Биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 для применения согласно любому из вариантов осуществления 92-93, причем антитело к CD38 вводят или обеспечивают 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 к ВСМАхCD3 для применения согласно любому из вариантов осуществления 92-94, причем антитело к CD38 вводят или обеспечивают 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 к ВСМАхCD3 для применения согласно любому из вариантов осуществления 92-95, причем антитело к CD38 вводят или обеспечивают 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 к ВСМАхCD3 для применения в лечении пациента, имеющего рак, причем пациент имеет рецидив или рефрактерность к лечению предшествующим противораковым препаратом.

Вариант осуществления 98. Биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 для применения в соответствии с вариантом осуществления 97, причем биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 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.

Вариант осуществления 99. Биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 для применения согласно варианту осуществления 97 или 98, причем ВСМА-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 SEQ ID NO: 40.

Вариант осуществления 100. Биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 97-99, причем биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 имеет изотип IgG4 и содержит фенилаланин в положении 405, и аргинин в положении 409 в HC1, и лейцин в положении 405, и лизин в положении 409 в HC2, причем нумерация остатков соответствует индексу ЕС.

Вариант осуществления 101. Биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 для применения в соответствии с вариантом осуществления 100, причем биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 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 к ВСМАхCD3 для применения согласно любому из вариантов осуществления 97-101, причем биспецифическое антитело к 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.

Вариант осуществления 103. Биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 для применения согласно любому из вариантов осуществления 97-102, причем рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль.

Вариант осуществления 104. Биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 для применения в соответствии с вариантом осуществления 103, причем гематологическая злокачественная опухоль представляет собой множественную миелому.

Вариант осуществления 105. Биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 для применения в соответствии с вариантом осуществления 104, причем множественная миелома представляет собой множественную миелому высокого риска.

Вариант осуществления 106. Биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 для применения согласно варианту осуществления 105, причем пациент, имеющий множественную миелому высокого риска, имеет одну или более хромосомных аномалий, включая:

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 к ВСМАхCD3 для применения по любому варианту осуществления 97-106, причем у пациента имеется 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 ВСМАхCD3 для применения согласно любому из вариантов осуществления 97-107, причем пациент имеет рецидив при лечении антителом к CD38.

Вариант осуществления 109. Биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 для применения согласно любому из вариантов осуществления 97-108, причем 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 к ВСМАхCD3 для применения согласно любому из вариантов осуществления 97-109, причем антитело к CD38 содержит VH с SEQ ID NO: 4 и VL с SEQ ID NO: 5.

Вариант осуществления 111. Биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 для применения согласно любому из вариантов осуществления 97-110, причем антитело к CD38 относится к изотипу IgG1.

Вариант осуществления 112. Биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 для применения согласно любому из вариантов осуществления 97-111, причем антитело к CD38 содержит HC с SEQ ID NO: 12 и LC с SEQ ID NO: 13.

Вариант осуществления 113. Биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 для применения согласно любому из вариантов осуществления 97-108, причем 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 к ВСМАхCD3 для применения в соответствии с вариантом осуществления 113, причем антитело к CD38 относится к изотипу IgG1.

Вариант осуществления 115. Биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 для применения согласно любому из вариантов осуществления 97-114, причем пациент представляет собой человека.

Вариант осуществления 116. Биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 для

применения согласно любому из вариантов осуществления 97-115, дополнительно включающего введение пациенту одного или более противораковых терапевтических средств.

Вариант осуществления 117. Биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 для применения согласно варианту осуществления 116, причем одно или более противораковых терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из трансплантата аутологичных стволовых клеток (ASCT), лучевой терапии, хирургии, химиотерапевтического агента, иммуномодулирующего агента и нацеленной противораковой терапии.

Вариант осуществления 118. Биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 для применения в соответствии с вариантом осуществления 116, причем одна или более противораковых терапий выбраны 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 к 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 SEQ ID NO: 40, 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, причем биспецифическое антитело к 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, а 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 и около 25 мМ уксусной кислоты, около 60 мМ хлорида натрия, около 140 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, причем 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, причем 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.

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 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 133. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 127-132, 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 134. Набор, содержащий фармацевтическую композицию по любому из вариантов осуществления 119-133.

Вариант осуществления 135. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, связывающееся с GPRC5D, для применения в лечении пациента, имеющего рак, в комбинации с антителом к CD38.

Вариант осуществления 136. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, связывающееся с GPRC5D, для применения в соответствии с вариантом осуществления 135, причем антитело к CD38 вводят пациенту перед введением перенаправляющего Т-клетки терапевтического средства, которое связывается с GPRC5D.

Вариант осуществления 137. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, связывающееся с GPRC5D, для применения по варианту осуществления 135 или 136, причем пациент имеет рецидив или рефрактерность к лечению предшествующим противораковым терапевтическим средством.

Вариант осуществления 138. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, связывающееся с GPRC5D, для применения по любому из вариантов осуществления 135-137, причем рак представляет собой рак с экспрессией GPRC5D.

Вариант осуществления 139. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, связывающееся с GPRC5D, для применения по любому из вариантов осуществления 135-138, причем рак с экспрессией GPRC5D представляет собой гематологическую злокачественную опухоль или солидную опухоль.

Вариант осуществления 140. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, связывающееся с GPRC5D, для применения по варианту осуществления 139, причем гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лейкоз, лимфому или множественную миелому.

Вариант осуществления 141. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, связывающееся с GPRC5D, для применения в соответствии с вариантом осуществления 139, причем солидная опухоль представляет собой рак яичника, рак легкого, рак ЖКТ, рак предстательной железы, почечную карциному, рак печени, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак пищевода, рак мочевого пузыря, карциному шейки матки или злокачественную меланому.

Вариант осуществления 142. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, связывающееся с GPRC5D, для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 135-141, причем у пациента имеется 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, связывающееся с GPRC5D, для применения по любому из вариантов осуществления 135-142, причем пациент имеет рецидив или рефрактерность к лечению антителом к CD38.

Вариант осуществления 144. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, связывающееся с GPRC5D, для применения по любому из вариантов осуществления 140-143, причем множественная миелома представляет собой впервые диагностированную множественную миелому.

Вариант осуществления 145. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, связывающееся с GPRC5D, для применения по любому из вариантов осуществления 140-143, причем множественная миелома представляет собой рецидивирующую или рефрактерную множественную миелому.

Вариант осуществления 146. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое

средство, связывающееся с GPRC5D, для применения по любому из вариантов осуществления 140-145, причем множественная миелома представляет собой множественную миелому высокого риска.

Вариант осуществления 147. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, связывающееся с GPRC5D, для применения по варианту осуществления 146, причем пациент, имеющий множественную миелому высокого риска, имеет одну или более хромосомных аномалий, включая:

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, связывающееся с GPRC5D, для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 135-147, причем перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство связывается с CD3, CD3-эпсилоном (CD3ε), CD8, KI2L4, NKG2E, NKG2D, NKG2F, BTNL3, CD186, BTNL8, PD-1, CD195 или NKG2C.

Вариант осуществления 149. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, связывающееся с GPRC5D, для применения по любому из вариантов осуществления 135-148, причем 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, связывающееся с GPRC5D, для применения по любому из вариантов осуществления 135-149, причем 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 SEQ ID NO: 40.

Вариант осуществления 151. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, связывающееся с GPRC5D, для применения по любому из вариантов осуществления 135-150, причем перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, связывающееся с GPRC5D, представляет собой мультиспецифическое антитело, CAR или Т-клетку, экспрессирующую CAR.

Вариант осуществления 152. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, связывающееся с GPRC5D, для применения в соответствии с вариантом

осуществления 151, причем мультиспецифическое антитело имеет изотип IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

Вариант осуществления 153. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, связывающееся с GPRC5D, для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 151-152, причем мультиспецифическое антитело содержит одну или более замен в Fc, которые уменьшают связывание мультиспецифического антитела с Fcγ-рецептором (FcγR).

Вариант осуществления 154. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, связывающееся с GPRC5D, для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 151-153, причем одна или более замен в Fc выбраны 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/делеции G236/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/делеции G236/G237A/P238S на IgG4, причем нумерация остатков соответствует индексу ЕС.

Вариант осуществления 155. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, связывающееся с GPRC5D, для применения в соответствии с вариантом осуществления 154, причем мультиспецифическое антитело дополнительно содержит замену S228P.

Вариант осуществления 156. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, связывающееся с GPRC5D, для применения по любому из вариантов осуществления 151-155, причем 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 157. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, связывающееся с GPRC5D, для применения в соответствии с вариантом осуществления 156, причем 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.

Вариант осуществления 158. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, связывающееся с GPRC5D, для применения по любому из вариантов осуществления 151-157, причем мультиспецифическое антитело 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 159. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, связывающееся с GPRC5D, для применения по любому из вариантов осуществления 135-158, причем 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, связывающееся с GPRC5D, для применения по любому из вариантов осуществления 135-159, причем 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, связывающееся с GPRC5D, для применения по любому из вариантов осуществления 135-160, причем антитело к CD38 имеет изотип IgG1.

Вариант осуществления 162. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, связывающееся с GPRC5D, для применения по любому из вариантов осуществления 135-161, причем 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, связывающееся с GPRC5D, для применения по любому из вариантов осуществления 135-158, причем 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, связывающееся с GPRC5D, для применения по варианту осуществления 163, причем антитело к CD38 имеет изотип IgG1.

Вариант осуществления 165. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, связывающееся с GPRC5D, для применения по любому из вариантов осуществления 135-164, причем антитело к CD38 вводят в дозе от около 8 мг/кг до около 16 мг/кг.

Вариант осуществления 166. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, связывающееся с GPRC5D, для применения по любому из вариантов осуществления 135-165, причем перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, связывающееся с GPRC5D, и антитело к CD38 вводят путем внутривенной инъекции.

Вариант осуществления 167. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, связывающееся с GPRC5D, для применения по любому из вариантов осуществления 135-165, причем перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, связывающееся с GPRC5D, вводят путем внутривенной инъекции, а антитело к CD38 вводят путем подкожной инъекции.

Вариант осуществления 168. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое

средство, связывающееся с GPRC5D, для применения по любому из вариантов осуществления 135-167, причем пациентом является человек.

Вариант осуществления 169. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, связывающееся с GPRC5D, для применения по любому из вариантов осуществления 135-168, причем перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, связывающееся с GPRC5D, представляет собой биспецифическое антитело GPRC5DxCD3.

Вариант осуществления 170. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, связывающееся с GPRC5D, для применения по любому из вариантов осуществления 135-170, дополнительно включающего введение пациенту одного или более противораковых терапевтических средств.

Вариант осуществления 171. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, связывающееся с GPRC5D, для применения в соответствии с вариантом осуществления 170, причем одно или более противораковых терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из трансплантата аутологичных стволовых клеток (ASCT), лучевой терапии, хирургии, химиотерапевтического агента, иммуномодулирующего агента и нацеленной противораковой терапии.

Вариант осуществления 172. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, связывающееся с GPRC5D, для применения в соответствии с вариантом осуществления 170, причем одна или более противораковых терапий выбраны из группы, состоящей из леналидомида, талидомида, помалидомида, бортезомиба, карфилзомиба, элтозумаба, иксазомиба, мелфалана, дексаметазона или преднизона.

Вариант осуществления 173. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, связывающееся с GPRC5D, для применения по любому из вариантов осуществления 135-172, причем антитело к CD38 вводят или обеспечивают 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 маннита и около 0,04% масс./об. полисорбата-20 (PS-20); при pH около 5,5.

Вариант осуществления 174. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, связывающееся с GPRC5D, для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 135-172, причем антитело к CD38 вводят или обеспечивают 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, связывающееся с GPRC5D, для применения в соответствии с вариантом осуществления 174, причем антитело к CD38 вводят или обеспечивают 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, связывающееся с GPRC5D, для применения по варианту осуществления 174 или 175, причем антитело к CD38 вводят или обеспечивают 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, связывающееся с GPRC5D, для применения по любому варианту осуществления 174-176, причем антитело к CD38 вводят или обеспечивают 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, связывающееся с GPRC5D, для применения по любому варианту осуществления 174-177, причем антитело к CD38 вводят или обеспечивают 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 к GPRC5DxCD3 для применения в лечении пациента, имеющего рак, причем пациент имеет рецидив или рефрактерность к лечению предшествующим противораковым препаратом.

Вариант осуществления 180. Биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 для применения в соответствии с вариантом осуществления 179, причем биспецифическое антитело к 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 к GPRC5DxCD3 для применения согласно варианту осуществления 179 или 180, причем 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 SEQ ID NO: 40.

Вариант осуществления 182. Биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 179-181, причем биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 имеет изотип IgG4 и содержит фенилаланин в положении 405, и аргинин в положении 409 в HC1, и лейцин в положении 405, и лизин в положении 409 в HC2, причем нумерация остатков соответствует индексу ЕС.

Вариант осуществления 183. Биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 для применения в соответствии с вариантом осуществления 182, причем биспецифическое антитело к 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 к GPRC5DxCD3 для применения согласно любому из вариантов осуществления 179-183, причем биспецифическое антитело к 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 к GPRC5DxCD3 для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 179-184, причем рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль или солидную опухоль

Вариант осуществления 186. Биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 для применения в соответствии с вариантом осуществления 185, причем 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 карциному шейки матки.

Вариант осуществления 187. Биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 для применения в соответствии с вариантом осуществления 186, причем множественная миелома представляет собой множественную миелому высокого риска.

Вариант осуществления 188. Биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 для применения согласно варианту осуществления 187, причем пациент, имеющий множественную миелому высокого риска, имеет одну или более хромосомных аномалий, включая:

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 к GPRC5DxCD3 для применения по любому варианту осуществления 179-188, причем у пациента имеется 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 из вариантов осуществления 179-189, причем пациент имеет рецидив или рефрактерность к лечению антителом к CD38.

Вариант осуществления 191. Биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 для применения согласно любому из вариантов осуществления 179-190, причем 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 к GPRC5DxCD3 для применения согласно любому из вариантов осуществления 179-191, причем антитело к CD38 содержит VH с SEQ ID NO: 4 и VL с SEQ ID NO: 5.

Вариант осуществления 193. Биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 для применения согласно любому из вариантов осуществления 179-192, причем антитело к CD38 относится к изотипу IgG1.

Вариант осуществления 194. Биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 для применения согласно любому из вариантов осуществления 179-193, причем антитело к CD38 содержит HC с SEQ ID NO: 12 и LC с SEQ ID NO: 13.

Вариант осуществления 195. Биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 для применения согласно любому из вариантов осуществления 179-190, причем 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 к GPRC5DxCD3 для применения в соответствии с вариантом осуществления 195, причем антитело к CD38 относится к изотипу IgG1.

Вариант осуществления 197. Биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 для применения согласно любому из вариантов осуществления 179-196, причем пациент представляет собой человека.

Вариант осуществления 198. Биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 для применения согласно любому из вариантов осуществления 179-197, дополнительно включающего введение пациенту одного или более противораковых терапевтических средств.

Вариант осуществления 199. Биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 для применения согласно варианту осуществления 198, причем одно или более противораковых терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из трансплантата аутологичных стволовых клеток (ASCT), лучевой терапии, хирургии, химиотерапевтического препарата, иммуномодулирующего агента и нацеленной

противораковой терапии.

Вариант осуществления 200. Биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 для применения согласно варианту осуществления 198, причем одна или более противораковых терапий выбраны 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 к 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, причем 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, причем биспецифическое антитело к 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, содержащее 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 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, причем 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, причем 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.

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 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 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, связывающееся с CD19, для применения в лечении пациента, 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 связывается с CD19, у пациента, имеющего рак, причем пациент получал лечение антителом к CD38 перед введением перенаправляющего Т-клетки терапевтического средства, которое связывается с CD19.

Вариант осуществления 220. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство или антитело к CD38 для применения по варианту осуществления 218 или 219, причем пациент имеет рецидив или рефрактерность к лечению предшествующим противораковым препаратом.

Вариант осуществления 221. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство или антитело к CD38 для применения по любому из вариантов осуществления 218-221, причем рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль или солидную опухоль.

Вариант осуществления 222. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство или антитело к CD38 для применения в соответствии с вариантом осуществления 221, причем гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфому, злокачественную В-клеточную опухоль, ходжкинскую лимфому, неходжкинскую лимфому, DLBCL, FL, MCL, В-клеточную лимфому маргинальной зоны (MZL), лимфому из ассоциированной со слизистой оболочкой лимфатической ткани (MALT), CLL, ALL, AML, макроглобулинемию Вальденстрема или Т-клеточную лимфому.

Вариант осуществления 223. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство или антитело к CD38 для применения в соответствии с вариантом осуществления 221, причем 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.

Вариант осуществления 224. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство или антитело к CD38 для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 218-223, причем перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство связывается с CD3-эпсилоном (CD3 ϵ), 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 в соответствии с любым из вариантов осуществления 218-224, причем перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывается с CD19, содержит CD19-связывающий домен блинатумомаба, аксикабтагена цилолейцела, тисагенлеклейцела-t, инебилизумаба, лизокабтагена маралейцела, XmAb-5574, CIK-CAR.CD19, ICTCAR-011, IM-19, JCAR-014, лонкастуксимаба тесирина, 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 в соответствии с любым из вариантов осуществления 218-225, причем перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывается с CD19, содержит блинатумомаб, аксикабтаген цилолейцел, тисагенлеклейцел-t, инебилизумаб, лизокабтаген маралейцел, XmAb-5574, CIK-CAR.CD19, ICTCAR-011, IM-19, JCAR-014, лонкастуксимаб тесицин, 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 227. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство или антитело к CD38 для применения по любому из вариантов осуществления 218-226, причем перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, связывающееся с 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 по любому из вариантов осуществления 218-227, причем 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 по любому из вариантов осуществления 218-228, причем 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 по любому из вариантов осуществления 218-229, причем антитело к CD38 имеет изотип IgG1.

Вариант осуществления 231. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство или антитело к CD38 для применения по любому из вариантов осуществления 218-230, причем 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 по любому из вариантов осуществления 218-227, причем 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 по варианту осуществления 232, причем антитело к CD38 имеет изотип IgG1.

Вариант осуществления 234. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое

средство или антитело к CD38 для применения по любому из вариантов осуществления 218-233, причем 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 по любому из вариантов осуществления 218-234, причем перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, связывающееся с CD19, и антитело к CD38 вводят путем внутривенной инъекции.

Вариант осуществления 236. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство или антитело к CD38 для применения по любому из вариантов осуществления 218-234, причем перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, связывающееся с 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 по любому из вариантов осуществления 218-236, причем пациентом является человек.

Вариант осуществления 238. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство или антитело к CD38 для применения по любому из вариантов осуществления 218-237, причем перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, связывающееся с CD19, представляет собой биспецифическое антитело CD19xCD3.

Вариант осуществления 239. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство или антитело к CD38 для применения по любому из вариантов осуществления 218-238, дополнительно включающего введение пациенту одного или более противораковых терапевтических средств.

Вариант осуществления 240. Перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство или антитело к CD38 для применения в соответствии с вариантом осуществления 238, причем одно или более противораковых терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из трансплантата аутологичных стволовых клеток (ASCT), лучевой терапии, хирургии, химиотерапевтического препарата, иммуномодулирующего агента и нацеленной противораковой терапии.

Вариант осуществления 241. Фармацевтическая комбинация, содержащая биспецифическое антитело к CD19xCD3, содержащее блинатумомаб с SEQ ID NO: 53 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, причем 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, причем 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 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, причем 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, причем 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.

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 описанных в настоящем документе вариантов осуществления. Примеры призваны проиллюстрировать, но не ограничить описанные варианты осуществления.

Общие материалы и способы

Антитела и реагенты

Антитело к BCMA/CD3 JNJ-957 (описанное в WO2017031104A1) и даратумумаб были изготовлены в Janssen Pharmaceuticals. В качестве контрольных антител использовали CNT07008 (CD3xnull), BC3B4 (BCMAxnull) и 3930 (изотипический контроль IgG), все производства 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	QVWDSSSDHVV	28
	VH	QLQLQESGPGPLVKPSETLSLTCTVSGGSISSGSYFWGWIRQP PGKGLEWIGSIYYSGITYYNPSLKS SRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARHDGAVAGLFDYWGQGLTVTVSS	29
	VL	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQPPG QAPVVVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGD EAVYYCQVWDSSSDHVVVFGGGTKLTVLGQP	30

	HC	QLQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSGSYFWGWIRQP PGKGLEWIGSIYYSGITYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARHDGAVAGLFDYWGQGLTVTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCN VDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFL YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG K	31
	LC	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQPPG QAPVVVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGD EAVYYCQVWDSSTHVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKGDSSTPVKAGV ETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS	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	EVQLVESGGGLVQPGLSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQ APGKGLEWVARIRSKYNNYATYYAASVKGRTISRDDSKN SLYLQMNSLKTEDTAVYYCARHGNFGNSYVSWFAYWGQ GTLTVTVSS	39
	VL	QTVVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQ KPGQAPRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAALTLGTV QPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGQP	40

	HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQ APGKGLEWVARIRSKYNNYATYYAASVKGRFTISRDDSKN SLYLQMNSLKTEDTAVYYCARHGNFGNSYVSWFAYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSGDSFLLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSLGK	41
	LC	QTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQ KPGQAPRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAALTLGCV QPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVT LFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKA GVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTH EGSTVEKTVAPTECS	42

Костный мозг и мононуклеарные клетки периферической крови

Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) от здоровых доноров и пациентов с ММ, а также мононуклеарные клетки костного мозга (BM-MNC) из аспиратов костного мозга пациента с ММ выделяли путем центрифугирования в градиенте плотности Ficoll-Нураque.

Клеточные линии и культивирование

Клеточные линии множественной миеломы с трансдуцированным геном люциферазы 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% эмбриональной бычьей сыворотки (FBS; Lonza) и антибиотиков (100 единиц/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина; Life Technologies).

Анализ методом проточной цитометрии образцов костного мозга и крови пациентов с ММ

Локализованные клетки в костном мозге клетки ММ идентифицировали и анализировали на уровне экспрессии маркеров клеточной поверхности путем окрашивания $1,0 \times 10^6$ клеток/мл при помощи NuMax-003 (CD38) FITC (это антитело связывается с эпитопом, отличным от эпитопа, с которым связывается даратумумаб, Janssen Pharmaceuticals), CD138 PE, CD56 PC7, CD45 Krome Orange (все Beckman Coulter),

CD269 (BCMA) APC (Biolegend), CD274 (PD-L1) BV421 и CD19 APC-H7 (оба - Becton Dickinson). Подгруппы иммунных клеток из костного мозга (BM) или периферической крови (PB) выявляли и анализировали на уровне экспрессии маркеров клеточной поверхности путем окрашивания $1,0 \times 10^6$ клеток/мл с использованием CD45 Krome Orange, CD56 PC7 (оба - 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 - Becton Dickinson) и CD25 PE (Dako). Все образцы BM анализировали в течение 24 часов с момента забора образца.

Проточную цитометрию выполняли с использованием прибора 7-laser LSRFORTESSA (Becton Dickinson). Меченные флуоресцентным красителем гранулы (CS & T, Becton Dickinson) ежедневно использовали для контроля эффективности проточного цитометра и проверки **оптического пути потока и потока**. С помощью этой процедуры можно получать контролируемые стандартизированные результаты и можно определять длительные отклонения и случайные изменения в проточном цитометре. Не было обнаружено никаких изменений, которые могли бы повлиять на результаты. **Для определения спектрального перекрытия использовали компенсирующие гранулы, а компенсацию автоматически рассчитывали с помощью программного обеспечения Diva.** Данные проточной цитометрии анализировали с использованием программного обеспечения FACS Diva.

Анализ лизиса *ex vivo* по данным проточной цитометрии в BM-MNC

В анализах лизиса использовали клетки BM-MNC, полученные от пациентов с MM, содержащие опухолевые клетки, а также аутологичные эффекторные клетки. Жизнеспособность образцов при инкубации составляла более 98%, что оценивали с использованием 7-AAD (Becton Dickinson). В целях анализа лизиса клетки BM-MNC инкубировали в среде RPMI+10% эмбриональной бычьей сыворотки с контрольным антителом или с 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 клеток MM CD138⁺ в BM-MNC 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 MM подсчитывали с помощью одноплатформенного проточного цитометрического анализа клеток CD138⁺ в присутствии флуоросфер Flow-Count (Beckman Coulter) и флуоресцентного реактивного красителя LIVE/DEAD Fixable Dead Cell Stain Near-IR (Invitrogen) для определения абсолютного количества жизнеспособных клеток MM. Затем рассчитывали процент лизиса, индуцированного JNJ-957, по следующей формуле: % лизиса клеток MM = $1 - (\text{абсолютное число выживших CD138}^+ \text{ клеток в присутствии JNJ-957} / \text{абсолютное число выживших CD138}^+ \text{ клеток в необработанных лунках}) \times 100\%$.

Индукцию JNJ-957 активацию и дегрануляцию Т-клеток CD4⁺ и CD8⁺ анализировали путем определения методом проточной цитометрии экспрессии на

поверхности клеток CD25 и CD107a соответственно.

Анализ лизиса клеточных линий ММ с использованием ВМ-MNC в качестве эффекторных клеток, по данным проточной цитометрии.

BCMA-положительные клеточные линии ММ культивировали совместно с ВМ-MNC от здоровых доноров или от пациентов с ММ при соотношении эффекторов к мишеням 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 с использованием LUC-трансдуцированных клеточных линий ММ по данным биолюминесцентной визуализации (BLI)

LUC-трансдуцированные клеточные линии ММ культивировали в присутствии или в отсутствие пулов стромальных клеток костного мозга (BMSC), полученных от пациентов с впервые диагностированной ММ (n=12), в течение 16 часов с последующей инкубацией с эффекторными клетками (свежевыделенными PBMC от здоровых доноров) при соотношении эффекторов к мишеням 9 : 1, и с последовательными разведениями JNJ-957 (0,00256-4,0 мкг/мл) или контрольных антител в 96-луночных планшетах с плоским дном (Greiner-Bio-One) в течение 48 часов. Далее определяли выживаемость клеток LUC⁺-ММ с помощью BLI через 10 минут после добавления субстрата-люциферина (150 мкг/мл; Promega). Лизис клеток ММ определяли с помощью следующей формулы: % лизиса=1 - (средний сигнал BLI в присутствии эффекторных клеток и JNJ-957/средний сигнал BLI в присутствии эффекторных клеток в необработанных лунках) x 100%.

Для оценки влияния предварительной обработки PB MNC *in vivo* посредством монотерапии даратумумабом на эффективность JNJ-957, LUC-трансдуцированную линию клеток ММ 4 также культивировали совместно с PB MNC, полученными от пациентов с ММ до начала монотерапии даратумумабом и во время наилучшего ответа на монотерапию даратумумабом (соотношение эффекторы/мишени составляет 9 : 1). Анализ BLI проводили так, как описано выше.

Цитогенетический анализ

Цитогенетические аномалии оценивали в очищенных клетках ММ по флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) и анализу однонуклеотидных полиморфизмов (SNP). Заболевание высокого риска определяли наличием del(17p), del(1p), ampl(1q), t(4;14) или t(14;16)².

Анализ растворимого BCMA

Растворимый BCMA (sBCMA) измеряли в супернатантах клеточных культур с помощью 96-луночных планшетов MSD GOLD™ 96-луночный Small Spot Streptavidin SECTOR (Meso Scale Diagnostics) в соответствии с рекомендованным протоколом.

Анализ гранзима В

Гранзим В измеряли в супернатантах клеточных культур с использованием аналитических планшетов MSD R-Plex Granzyme В (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 супернатантах клеточных культур анализировали с использованием набора V-Plex proinflammatory Panel 1 Human Kit (Meso Scale Diagnostics) в соответствии с протоколом производителя.

Статистика

Сравнение между переменными проводили с использованием двухстороннего (парного) t-критерия Стьюдента, или U-критерия Манна - Уитни, или знакового рангового критерия с сопряженными парами Уилкоксона, в случае если данные не соответствуют нормальному распределению. Корреляции между переменными устанавливали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмана. Значимыми считали *p*-значения ниже 0,05. В случае комбинированного лечения при помощи JNJ-957 и даратумумаба рассчитывали ожидаемые значения лизиса для проверки нулевой гипотезы о наличии только аддитивного эффекта между JNJ-957 и даратумумабом, используя следующую формулу: % 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 об «аддитивных эффектах» отклоняли, если наблюдаемые значения были значительно выше ($P < 0,05$), чем ожидаемые значения.

Пример 1. Опосредованный антителом к ВСМА/CD3 JNJ-957-лизис ВСМА⁺-клеточных миеломных линий сопровождается активацией и дегрануляцией Т-клеток

Влияние JNJ-957 на обеспечение лизиса клеточных линий множественной миеломы RPMI8226 (ФИГ. 1), UM9 (ФИГ. 2), U226 (ФИГ. 3) и MM1.S (ФИГ. 4) оценивали с использованием мононуклеарных клеток периферической крови здорового донора (HD) в качестве эффекторных клеток при диапазоне концентраций JNJ-957 (0,00128-4,0 мкг/мл). Антитело JNJ-957 опосредовало лизис всех протестированных клеточных линий дозозависимым образом и достигало почти 100% максимальной эффективности при концентрации антитела 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 стромальные клетки костного мозга (BMSC) защищают клетки MM от различных агентов против MM, включая даратумумаб и Т-клетки, реактивные по отношению к MM. Следовательно, 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 опосредованный JNJ-957 лизис клеток MM умеренно ингибировался BMSC в случае клеток MM1.S при более низких концентрациях ($P < 0,0001$), этот эффект был полностью устранен увеличением дозы JNJ-7957.

Т-клеточную активацию оценивали на клеточной линии RPMI 8226. Обработка JNJ-957 приводила к активации и дегрануляции Т-клеток CD4⁺ и CD8⁺ дозозависимым образом, о чем свидетельствует повышенная экспрессия на поверхности клеток CD25 и

CD107a соответственно, или доля двойных положительных по CD25 и CD107a клеток. На **ФИГ. 5** показано опосредованное JNJ-957 увеличение процентной доли CD4 Т-клеток CD25+. На **ФИГ. 6** показано опосредованное JNJ-957 увеличение процентной доли CD4 Т-клеток CD107a+. На **ФИГ. 7** показано опосредованное JNJ-957 увеличение процентной доли двойных положительных CD25+CD107+ Т-клеток CD4. На **ФИГ. 8** показано опосредованное JNJ-957 увеличение процентной доли CD8 Т-клеток CD25+. На **ФИГ. 9** показано опосредованное JNJ-957 увеличение процентной доли CD8 Т-клеток CD107a+. На **ФИГ. 10** показано опосредованное JNJ-957 увеличение процентной доли двойных положительных CD25+CD107+ Т-клеток CD8.

Пример 2. Даратумумаб повышал эффективность перенаправляющих Т-клетки антител

Пациенты

Уровни экспрессии ВСМА, субпопуляционный состав иммунных клеток и эффективность JNJ-957 *ex vivo* оценивали в 55 аспиратах костного мозга, полученных от 11 пациентов с впервые диагностированной ММ, 21 пациента с ММ, ранее не получавших даратумумаб пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ММ и 17 рефрактерных к даратумумабу пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ММ (рецидивирующие/рефрактерные к даратумумабу пациенты были включены в фазу 1 и фазу 2 исследования даратумумаба в комбинации с полностью транс-ретиноевой кислотой (АТРА); идентификатор клинического исследования NCT02751255) и первичным плазмоклеточным лейкозом (рPCL; n=6). Последовательные образцы костного мозга получали от 8 пациентов, получавших лечение в исследовании DARA/АТРА, непосредственно перед началом монотерапии даратумумабом и во время прогрессирования заболевания в ходе лечения даратумумабом. В этом же исследовании были получены последовательные образцы периферической крови от 10 пациентов непосредственно перед началом монотерапии даратумумабом и в момент достижения максимального ответа на использование даратумумаба.

В исследовании DARA/АТРА (NCT02751255) пациенты имели ММ, нуждающуюся в системной терапии, и имели рецидив или рефрактерность к предыдущим схемам терапии в количестве ≥ 2 . Пациенты были в возрасте ≥ 18 лет, ожидаемая продолжительность жизни ≥ 3 месяцев, общее состояние по ВОЗ ≤ 2 и измеримые признаки 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 пока возникало прогрессирование заболевания). Комитеты по этике и наблюдательные советы учреждений утверждали протоколы, осуществляемые в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, Международной конференции по гармонизации и Руководства по надлежащей клинической практике. Все пациенты давали письменное информированное согласие.

Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование фазы 1 и фазы 2 NCT02751255, показаны в **таблице 5** и **таблице 6**. Пациенты с RRMM получали в среднем 5 (диапазон 1-9) предыдущих схем терапии, а пациенты с RRMM daraR получали в среднем 6 (диапазон 3-12) предыдущих схем терапии. В **таблице 7** представлены обновленные сводные данные по исходным характеристикам пациентов, включенных в исследование фазы 1 и фазы 2.

Таблица 5

	NDMM n=11	RRMM n=19	RRMM daraR 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			
NDMM: впервые диагностированная множественная миелома RRMM: рецидивирующая/рефрактерная множественная миелома RRMM daraR: рефрактерная к даратумумабу множественная миелома			

Таблица 6

	RRMM n=19		RRMM daraR n=15	
Предыдущие схемы, n (диапазон)	5 (1-9)		6 (3-12)	
	Получавшие воздействие, n (%)	Рефрактерные, n (%)	Получавшие воздействие, 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	NDMM	Пациенты с	Пациенты с	pPCL
-----------------	-------------	-------------------	-------------------	-------------

	n=11	RRMM, не получавшие dara n=21	RRMM, рефрактерные к dara n=17	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				
Предыдущие схемы терапии, n (диапазон)	0	3 (1-9)	6 (3-12)	0
Последнее лечение	11 (100)	0	0	6 (100)
- Без обработки	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				
Леналидомид	н/д	19 (90)§	17 (100)	н/д
- получавшие, n (%)		18 (86)	17 (100)	
- рефрактерные**, n (%)				
Бортезомиб	н/д	17 (81)†	16 (94)‡	н/д
- получавшие, n (%)		10 (48)	11 (65)	
- рефрактерные**, n (%)				
Рефрактерные к помалидомиду**, n (%)	н/д	13 (62)	10 (59)	н/д
Рефрактерные к	н/д	4 (19)	4 (24)	н/д

карфилзомибу**, n (%)				
Рефрактерные к даратумумабу**, n (%)	н/д	0	17 (100)	н/д
Рефрактерные к элотузумабу**, n (%)	н/д	2 (10)	1 (6)	н/д
Рефрактерные к иксазомибу**, n (%)	н/д	1 (5)	1 (6)	н/д

* Заболевание высокого риска определяли наличием del(17p), del(1p), ampl(1q), t(4;14) или t(14;16).

** Рефрактерное заболевание определяли как заболевание, прогрессирующее во время терапии, отсутствие ответа (ниже частичного ответа PR) или прогрессирующее заболевание в течение 60 дней после прекращения лечения в соответствии с Международными едиными критериями ответа при множественной миеломе.

Аспираты костного мозга получали сразу же при развитии прогрессирующего заболевания во время монотерапии даратумумабом (n=15), а 2 образца костного мозга получали через 22 и 48 месяцев после развития прогрессирования во время монотерапии даратумумабом после 3 и 5 других схем лечения соответственно.

§ Кроме этого, у 1 из 19 пациентов была непереносимость леналидомида.

† Кроме этого, у 4 из 17 пациентов была непереносимость бортезомиба.

‡ Кроме этого, у 3 из 16 пациентов была непереносимость бортезомиба.

Сокращения. ММ - множественная миелома; NDMM - впервые диагностированная ММ; RRMM - рецидивирующая/рефрактерная ММ; Dara - даратумумаб; pPCL - первичный плазмоклеточный лейкоз; n - количество; IgG - иммуноглобулин G; IgA - иммуноглобулин А; FLC - свободные легкие цепи; del - делеция; amp - амплификация; t - транслокация; PI - ингибиторы протеосом; IMiD - иммуномодулирующее лекарственное средство.

Результаты

Даратумумаб обеспечивал эффективный лизис клеток ММ у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой (NDMM) и пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ММ, не получавших даратумумаб, в то время как клетки от пациентов с рефрактерной к даратумумабу RRMM были резистентны к лизису (**ФИГ. 11**).

В образцах пациентов с впервые диагностированной (ND) ММ (n=8), средний лизис клеток ММ при воздействии JNJ-957 4,0 мкг/мл составил 79% (диапазон: 66-92%; **ФИГ. 12**). Сходный лизис ММ, но с большей вариабельностью, был достигнут в образцах пациентов, рефрактерных к леналидомиду (LEN) (n=15; средний лизис при 4,0 мкг/мл: 69%; диапазон: 24-98%; **ФИГ. 13**), которые также были рефрактерными к бортезомибу (73%), помалидомиду (82%) и карфилзомибу (9%). Антитело JNJ-957 также оказалось эффективным в образцах от пациентов с ММ, которые были рефрактерны к даратумумабу

(DARA) (n=11; средний лизис при 4,0 мкг/мл: 83%; диапазон: 52-99%; **ФИГ. 14**). Частоты встречаемости NK- и Т-клеток не изменялись ни в одном из протестированных образцов.

Контрольные антитела к CD3хnull и ВСМАхnull показали значительно более низкую активность в образцах от разных пациентов по сравнению с JNJ-957, что указывает на необходимость перекрестного сшивания клетки ММ и эффекторных Т-клеток, а также на отсутствие прямого эффекта блокады ВСМА.

Опосредованный JNJ-957 лизис первичных клеток ММ был связан с дозозависимым увеличением процента активированных CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, согласно оценке по экспрессии активационного антигена CD25. Обработка JNJ-957 также приводила к дегрануляции CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, определяемой по экспрессии CD107a на клеточной поверхности. Отсутствовали различия в степени активации и дегрануляции Т-клеток между пациентами с NDMM, ранее не получавшими даратумумаб пациентами с RRMM и рефрактерными к даратумумабу пациентами с RRMM. На **ФИГ. 15** показано опосредованное JNJ-957 увеличение процентной доли CD4 Т-клеток CD25+. На **ФИГ. 16** показано опосредованное JNJ-957 увеличение процентной доли CD4 Т-клеток CD107a+. На **ФИГ. 17** показано опосредованное JNJ-957 увеличение процентной доли двойных положительных CD25+CD107+ Т-клеток CD4. На **ФИГ. 18** показано опосредованное JNJ-957 увеличение процентной доли CD8 Т-клеток CD25+. На **ФИГ. 19** показано опосредованное JNJ-957 увеличение процентной доли Т-клеток CD107a+ CD8. На **ФИГ. 20** показано опосредованное JNJ-957 увеличение процентной доли двойных положительных CD25+CD107+ Т-клеток CD8.

Кроме того, оценивали уровни гранзима В и различных цитокинов в супернатанте обработанных антителом JNJ-957 клеток BM-MNC от ранее не получавших даратумумаб и рефрактерных к даратумумабу пациентов с RRMM. Опосредованная JNJ-957 Т-клеточная активация привела к дозозависимому повышению уровней гранзима В, IFN- γ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 и TNF- α (данные не показаны).

Эффективность JNJ-957 в опосредовании уничтожения клеток ММ не была связана ни с характеристиками опухоли (экспрессия ВСМА или PD-L1, присутствие цитогенетических аномалий стандартного или высокого риска), ни с характеристиками пациента, такими как соотношение эффекторы: мишени, состав Т-клеточной системы или экспрессия PD-1/HLA-DR на Т-клетках во всех образцах костного мозга. Однако при раздельном анализе категорий пациентов уровни экспрессии ВСМА (**ФИГ. 21**) и PD-L1 (**ФИГ. 22**) были значительно выше у пациентов с RRMM по сравнению с пациентами с NDMM, независимо от воздействия даратумумаба. Хотя количество пациентов было небольшим, активность JNJ-957 имела обратную корреляцию с уровнями экспрессии PD-L1 у не получавших даратумумаб пациентов с RRMM (P=0,045).

Оценивали состав иммунных клеток в образцах аспиратов костного мозга пациентов с NDMM, не получавших даратумумаб пациентов с RRMM и получавших даратумумаб пациентов с RRMM, чтобы получить представление о дифференциальном эффекте JNJ-957 в образцах, полученных из трех подгрупп пациентов. В объединенной

группе пациентов с повышенными опосредованным JNJ-7957 лизисом клеток ММ ассоциировались высокая частота Т-клеток ($P=0,034$) и высокое соотношение эффекторы : мишени (Е : Т) ($P=0,029$). Другие иммунологические параметры (число Т-клеток, Treg, Т-клеток PD-1⁺, Т-клеток HLA-DR⁺ или интактных Т-клеток) не влияли на опосредованный JNJ-7957 лизис клеток ММ.

При анализе подгрупп у пациентов с RRMM наблюдалась значительно более высокая частота встречаемости Treg (**ФИГ. 23**) и активированных Т-клеток (определяемая по экспрессии HLA-DR) (**ФИГ. 24**) и более низкая частота встречаемости интактных Т-клеток по сравнению с пациентами с NDMM. Кроме того, образцы от пациентов, рефрактерных к даратумумабу, содержали значительно больше Т-клеток TEMRA, чем образцы от пациентов, не получавших даратумумаб (**ФИГ. 25**). Однако в данном анализе подгрупп частоты встречаемости активированных клеток, интактных клеток, центральных клеток памяти (СМ), эффекторных клеток памяти (ЕМ) или Т-клеток TEMRA не ассоциировались с ответом на JNJ-7957. Высокий исходный процент Treg продемонстрировал отрицательное влияние на опосредованный JNJ-957 лизис клеток ММ в образцах, полученных от пациентов с RRMM, которое было преодолено введением оптимальной дозы. Оценивали обусловленный JNJ-597 лизис в образцах от пациентов с NDMM (**ФИГ. 26**), от не получавших даратумумаб пациентов с RRMM (**ФИГ. 27**) и рефрактерных к даратумумабу пациентов с RRMM (**ФИГ. 28**), опосредованного аутологичными эффекторными клетками, с разделением по группам в соответствии с исходным процентным содержанием Treg. Применяли 50^{-й} перцентиль для отнесения образцов к «низкому» или «высокому» уровню по содержанию Treg: NDMM: низкий: $\leq 7,34\%$, высокий: $> 7,34\%$. Не получавшие даратумумаб с RRMM: низкий $\leq 15,57\%$, высокий $> 15,57\%$. Рефрактерные к даратумумабу с RRMM: низкий $\leq 11,24\%$, высокий $> 11,24\%$. Более высокая концентрация Treg уменьшала опосредованный JNJ-957 лизис клеток ММ в образцах от не получавших даратумумаб пациентов с RRMM и рефрактерных к даратумумабу пациентов с RRMM. Эффект Treg аннулировался при более высоких концентрациях JNJ-957.

Доля Т-клеток PD-1⁺ и соотношение Е : Т в трех группах пациентов были сходными. Только в группе пациентов с NDMM низкая частота встречаемости Т-клеток ($P=0,010$) и высокая частота встречаемости Т-клеток PD-1⁺ ($P=0,048$) нарушали опосредованный JNJ-957 лизис клеток ММ (данные не показаны).

Влияние лечения даратумумабом на эффективность JNJ-957 оценивали путем анализа опосредованного JNJ-957 лизиса в образцах костного мозга от пациентов с NDMM (n=9), ранее не получавших даратумумаб пациентов с RRMM (n=18) и рефрактерных к даратумумабу пациентов с RRMM (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 ранее не получавшими даратумумаб пациентами с RRMM и пациентами с NDMM. На **ФИГ. 29** показан процент лизиса в подгруппах пациентов. Данные

представлены в виде среднего значения \pm станд. ош. среднего, значения Р рассчитаны с использованием t-критерия Стьюдента.

Поскольку более эффективному уменьшению опухоли могут способствовать недавно открытые иммуностимуляторные эффекты DARA, проводили анализ последовательных аспириатов костного мозга от пациентов с ММ до и после лечения DARA (n=5). В данном случае наблюдали сопоставимую экспрессию ВСМА, но при этом улучшенный лизис клеток ММ при использовании JNJ-957 в образцах, полученных после прогрессирования заболевания во время приема DARA, по сравнению с пробами до начала приема DARA (средний лизис при 4,0 мкг/мл: 93 против 74%; **ФИГ. 30**). В этих аспириатах костного мозга процентное содержание Treg (**ФИГ. 31**) и CD4⁺ клеток (**ФИГ. 32**) было несколько снижено, в то время как процентное содержание CD8⁺ клеток (**ФИГ. 33**) было повышено в образцах пациентов, не подвергавшихся лечению даратумумабом, в сравнении с образцами пациентов, получавших даратумумаб. В этом исследовании образцы получали от пациентов, у которых медианная продолжительность монотерапии даратумумабом составляла 3 (1-7) месяцев. В исследовании отдаленных результатов, проведенном с образцами от 8 пациентов с RRMM, процентное содержание клеток CD38⁺ Treg и Vreg было значительно ниже в пробах от рефрактерных к DARA пациентов, чем в пробах пациентов, ранее не получавших даратумумаб (данные не показаны).

JNJ-957-опосредованный лизис клеток линии множественной миеломы RPMI 8226 тестировали с использованием в качестве эффекторных клеток из проб PB MNC от пациентов с RRMM, последовательно взятых до и во время лечения даратумумабом. PB MNC, подвергнутые воздействию DARA, получали во время лечения даратумумабом от пациентов с хорошим ответом (либо с частичным ответом, либо с очень хорошим частичным ответом, либо с полным ответом) с медианной продолжительностью лечения даратумумабом в течение 11 месяцев (диапазон 7-14 месяцев). На **ФИГ. 34** показано, что опосредованный JNJ-957 лизис RPMI 8226 усиливался при использовании клеток PB MNC от пациентов, получавших dARA. В образцах PB-MNC процентное содержание Treg (**ФИГ. 35**) и CD4⁺ клеток (**ФИГ. 36**) было несколько снижено, тогда как процентное содержание CD8⁺ клеток (**ФИГ. 37**) было увеличено в случае не подвергавшихся лечению даратумумабом пациентов, в сравнении с образцами от пациентов, получавших даратумумаб. В этом исследовании образцы получали от пациентов, у которых медианная продолжительность терапии даратумумабом составляла 3 (1-7) месяцев.

Комбинацию JNJ-957 и даратумумаба также исследовали на эффективность в плане уничтожения клеток ММ, полученных от ранее не получавших dARA пациентов с NDMM или RRMM. На **ФИГ. 38** показан процент лизиса клетками BM MNC у пациентов с впервые диагностированной ММ (NDMM) (n=8), получавших лечение JNJ-957 (0,032-0,8 мкг/мл) отдельно или в комбинации с даратумумабом 10 мкг/мл в течение 48 часов. Наблюдаемые (набл.) уровни лизиса клеток ММ при использовании JNJ-957 и даратумумаба сравнивали с ожидаемыми уровнями (ож.) лизиса, которые рассчитывали с допущением, что объединенного эффекта достигают за счет аддитивных эффектов, как

указано в способах. Черными столбцами обозначено среднее по группе значение \pm станд. ош. среднего. Значения P рассчитывали с использованием парного t-критерия Стьюдента. На **ФИГ. 39** показан процент лизиса BM MNC у не получавших *daratumumab* пациентов с RRNN. На **ФИГ. 40** показан процент лизиса BM MNC у пациентов с RRMM, резистентных к *daratumumab*.

Таким образом, исследование показало, что JNJ-957 оказался эффективным в образцах от пациентов с впервые диагностированной MM и пациентов с ранее интенсивно пролечиваемой MM. Высокая процентная доля регуляторных T-клеток отрицательно влияла на эффективность JNJ-957 в низких дозах, однако отрицательный эффект преодолевали увеличением дозы JNJ-957. Благодаря предварительному лечению *daratumumab* *in vivo* повышалась эффективность JNJ-957 в отношении клеток MM.

Комбинация JNJ-957 и *daratumumab* демонстрировала аддитивную эффективность *ex vivo*; кроме того, благодаря предварительному лечению *daratumumab* *in vivo* повышалась эффективность антитела BCMA \times CD3 *ex vivo*.

Пример 3. Повышение эффективности блинатумомаба *ex vivo* за счет лечения *daratumumab*

Чтобы оценить, эффективно ли лечение *daratumumab* также при других видах перенаправляющей T-клетки терапии, клетки CD19⁺ Raji обрабатывали блинатумомабом, утвержденным FDA средством CD19 \times CD3 BiTE (Bispecific T Cell Engager) для лечения острого лимфобластного лейкоза, с использованием соответствующих клеток PB-MNC, ранее не обработанных *daratumumab* и обработанных *daratumumab* от 11 пациентов с MM. Аналогично данным по JNJ-957 активность блинатумомаба значительно повышалась при совместной инкубации с клетками PB-MNC, обработанными *daratumumab*, по сравнению с клетками PB-MNC, не обработанными *daratumumab* (P < 0,0001; **ФИГ. 41**). Блинатумомаб содержит аминокислотную последовательность **SEQ ID NO: 53**.

SEQ ID NO: 53

DIQLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDYDGDSYLNWYQQIPGQPPKL
LIYDASNLVSGIPPRFSGSGSGTDFTLNIHPVEKVDAATYHCQQSTEDPW
TFGGGKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKA
SGYAFSSYWMNWVKQRPGQGLEWIGQIWPGDGDTNYNGKFKGKATLTADE
SSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRETTTVGRYYYAMDYWGQGTTVTVSS
GGGGSDIKLQQSGAELARPGASVKMSCKTSGYTFTRYTMHWVKQRPGQGL
EWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYY
CARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSSVEGGSGGSGGSGGSGGVDDIQLTQSP
AIMSASPGEKVTMTCRASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKVASGVP
YRFSGSGSGTSSYSLTSSMEAEADAATYYCQWSSNPLTFGAGTKLELKH
HHHH

Пример 4. Эффективное уничтожение первичных клеток rPCL с помощью JNJ-957

Активность JNJ-957 *ex vivo* оценивали в образцах костного мозга от 6 пациентов с

впервые диагностированным рPCL, который характеризуется агрессивными клиническими характеристиками. Опосредованный JNJ-957 лизис опухолевых клеток в этих образцах рPCL был аналогичен лизису, наблюдаемому в образцах от пациентов с NDMM и не получавших даратумумаб пациентов с RRMM, но был ниже, чем в образцах от пациентов с RRMM, рефрактерных к даратумумабу ($P=0,0014$) (ФИГ. 42). Хотя медианное соотношение E : T в образцах рPCL было приблизительно в 8 раз ниже, степень активации как $CD4^+$ ($P=0,0040$), так и $CD8^+$ Т-клеток ($P < 0,0001$), а также степень дегрануляции $CD8^+$ Т-клеток ($P=0,0141$) была выше в случае рPCL по сравнению с NDMM. Дегрануляция $CD4^+$ Т-клеток была аналогична дегрануляции, наблюдаемой при NDMM.

BM-MNC получали от 6 пациентов с рPCL 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 НК-клетки подсчитывали с помощью анализа методом проточной цитометрии. Данные выражали в виде среднего % лизиса клеток \pm станд. ош. среднего. Все эксперименты выполняли в двух повторностях.

Пример 5. Комбинация биспецифического антитела к GPRC5DxCD3 с даратумумабом

Для дополнительной оценки того, является ли лечение даратумумабом также полезным при других видах перенаправляющей Т-клетки терапии, клетки MM линии RPMI обрабатывали биспецифическим антителом GPRC5DxCD3 с использованием соответствующих обработанных и не обработанных даратумумабом PB-MNC от 11 пациентов с MM (образцы получали от тех же пациентов, что описано в примерах выше. В качестве контроля использовали антитела, в которых домены VH/VL, связывающиеся с CD3 или GPRC5D, заменяли на пустые домены, связывающие нерелевантные антигены (gp120) (контрольное mAb 3930 nullxnull, контрольное mAb 7008: NullxCD3, контрольное mAb GPRC5Dxnull). Антитела тестировали в диапазоне концентраций 0,00064-4,0 мкг/мл. Биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3 опосредовало лизис клеток MM как в образцах, не подвергавшихся лечению даратумумабом, так и в рефрактерных к даратумумабу образцах со сходной активностью (ФИГ. 43).

Комбинацию биспецифического антитела GPRC5DxCD3 и даратумумаба также исследовали на эффективность в отношении уничтожения клеток MM, полученных от ранее не получавших дага пациентов с NDMM или RRMM. На ФИГ. 44 показан процент лизиса BM-MNC первичных клеток MM, опосредованного биспецифическим антителом GPRC5DxCD3 (0,0128-0,8 мкг/мл), отдельно или в комбинации с даратумумабом 0,1 мкг/мл в течение 48 часов. Наблюдаемые (наб.) уровни лизиса клеток MM при использовании биспецифического антитела к GPRC5DxCD3 и даратумумаба сравнивали с ожидаемыми уровнями (ож.) лизиса, которые рассчитывали с допущением, что объединенного эффекта достигают за счет аддитивных эффектов, как указано в способах. Черными столбцами обозначено среднее по группе значение \pm станд. ош. среднего.

Значения Р рассчитывали с использованием парного t-критерия Стьюдента. Благодаря инкубации с даратумумабом аддитивным образом усиливался лизис клеток ММ биспецифическим антителом к GPRC5DхCD3.

Биспецифическое антитело к GPRC5DхCD3 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 к GPRC5DхCD3, используемое в экспериментах, описано в публикации 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 NO: 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 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 к GPRC5DхCD3 относится к изотипу 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	LINPYNSDTNYAQLQ	44
	HCDR3	VALRVALDY	45
	LCDR1	KASQNVATHVG	46
	LCDR2	SASYRYS	47
	LCDR3	QQYNRYPYT	48
	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYSFTGYTMNWW RQAPGQGLEWMGLINPYNSDTNYAQLQGRVTMTTDT TSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARVALRVALDYWGQGT LVTVSS	49
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQNVATHVGWYQQ KPGKAPKRLIYSASYRYSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISNLQ PEDFATYYCQQYNRYPYTFGQGTKLEIK	50

	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTGYTMNWV RQAPGQGLEWMGLINPYNSDTNYAQKLQGRVTMTTDTST TSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARVALRVALDYWGQGT LVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKT YTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSGDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLGK	51
	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVATHVGWYQQ KPGKAPKRLIYSASYRYSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISNLQ PEDFATYYCQQYNRYPYTFGQGTKLEIKKAAPSVTLFPPS SEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKGDSPPVKAGVE TTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEG STVEKTVAPTECS	52

Пример 6. Комбинации перенаправляющих Т-клетки терапевтических средств с антителами к CD38

Эффект объединения дополнительных перенаправляющих Т-клетки терапевтических средств с антителами к CD38 оценивали так же, как описано в примерах 1-5. Комбинации тестируют на аддитивный или синергетический эффект, опосредующий уничтожение опухолевых клеток, на которые нацелены перенаправляющие Т-клетки терапевтические средства (т. е. опухолевых клеток, которые экспрессируют антиген, с которым связывается перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство). Влияние предварительной обработки антител к CD38 на эффективность перенаправляющих Т-клетки терапевтических средств оценивали согласно описанию в настоящем документе в примерах.

К перенаправляющим Т-клетки терапевтическим средствам, которые исследуют в комбинации с антителами к CD38, относятся биспецифические антитела к PSMAxCD3, TMEFF2xCD3, CD123xCD3 и CD33xCD3.

Примером биспецифического антитела к PSMAxCD3 является PS3B27, содержащее PSMA-связывающий домен PSMB127 и CD3-связывающий домен CD3B219. В **таблице 9** показаны аминокислотные последовательности PS3B27. Аминокислотные последовательности CD3B219 показаны в **таблице 4**.

Пример биспецифического антитела к PSMAxCD3, используемого 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 NO: 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 содержит VH с SEQ ID NO: 39 и VL 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 имеет 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	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKSDAMHWVR QAPGKGLEWVSEISGSGGYTNYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSDYDSSLYVGDYFDYW GQGTLVTVSS	60
	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQK GQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGGTDFTLTISSEPE DFAVYYCQQRSNWPLTFGQGTKVEIK	61
	HC	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKSDAMHWVR QAPGKGLEWVSEISGSGGYTNYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSDYDSSLYVGDYFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPP	62

		CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVDSQ EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK	
	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPK GQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPE DFAVYYCQQRSNWPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC	63

Примером биспецифического антитела к TMEFF2xCD3 является TMCB150, содержащее TMEFF2-связывающее плечо TMEB762 и CD3-связывающее плечо CD3B376. В **таблице 10** показаны аминокислотные последовательности TMEB762. В **таблице 11** показаны аминокислотные последовательности CD3B376.

Примером биспецифического антитела к TMEFF2xCD3, используемого в экспериментах, является TMCB150, и оно содержит 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 NO: 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 содержит 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 имеет 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	YSMS	64
	HCDR2	VISGSGGFTDYADSVKG	65
	HCDR3	MPLNSPHDY	66

	LCDR1	RASQGIRNDLG	67
	LCDR2	AASSLQS	68
	LCDR3	LQDYNYP	69
	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYSMSWVRQ APGKGLEWVSVISGSGGFTDY ADSVKGRFTISRDNKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARM PLNSPHDYWGQGLVTVSS	70
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGIRNDLGWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISLQPEDFAT YYCLQDYNYP	71
	HC	VQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYSMSWVRQA PGKGLEWVSVISGSGGFTDY ADSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARM PLNSPHDYWGQGLVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSVTVPSSSLGT KTYTCNVDPKPKDKRVE SKYGPCCPAPAAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSDPEVFQ FNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLN GKEYKCKVSNKGLP SSIEKTIKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTT PPVLDSDGSFF LYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSL SLSLGLK	72
	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGIRNDLGWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISLQPEDFAT YYCLQDYNYP	73

Таблица 11

	Регион	Последовательность	SEQ ID NO:
CD3B396	HCDR1	NNNAAWS	74
	HCDR2	RTYYRSKWLYDYAVSVKS	75
	HCDR3	GYSSFDY	76

	LCDR1	TGTSSNIGTYKFVS	77
	LCDR2	EVSKRPS	78
	LCDR3	VSYAGSGTLL	79
	VH	QVQLQQSGPRLVLRPSQTLSTLCAISGDSVFNNNAAWSWI RQSPSRGLEWLGRTYYRSKWLYDYAVSVKSRITVNPDTS RNQFTLQLNSVTPEDTALYYCARGYSSSFYWGQGTLLV VSS	80
	VL	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSNIGTYKFVSWYQQH PDKAPKVLLYEVSQRPSGVSSRFSGSKSGNTASLTISGLQ AEDQADYHCVSYAGSGTLLFGGGTKLTVL	81
	HC	QVQLQQSGPRLVLRPSQTLSTLCAISGDSVFNNNAAWSWI RQSPSRGLEWLGRTYYRSKWLYDYAVSVKSRITVNPDTS RNQFTLQLNSVTPEDTALYYCARGYSSSFYWGQGTLLV VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT KTYTCNVDPKPKSTKVDKRVESKYGPPCPPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFLLYSLKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLGK	82
	LC	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSNIGTYKFVSWYQQH PDKAPKVLLYEVSQRPSGVSSRFSGSKSGNTASLTISGLQ AEDQADYHCVSYAGSGTLLFGGGTKLTVLGQPKAAPSVT LFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVK AGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRYSYSCQV THEGSTVEKTVAPTECS	83

Примером биспецифического антитела к CD33xCD3 является СЗСВ189, содержащее CD33-связывающее плечо С33В904 и CD3-связывающее плечо CD3В376. В **таблице 12** показаны аминокислотные последовательности С33В904. Аминокислотные последовательности CD3В376 показаны в **таблице 11**.

Примером биспецифического антитела к CD33xCD3, используемого в экспериментах, является СЗСВ189, и оно содержит 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 NO: 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 содержит 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 CD33xCD3 имеет 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	GIGWSGGGSIVYADSVKG	85
	HCDR3	DSPYGDFFDY	86
	LCDR1	KSSQTVFYSSNNKNYLA	87
	LCDR2	WASTRKS	88
	LCDR3	QHYYSTPYT	89
	VH	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQ APGKGLEWVSGIGWSGGGSIVYADSVKGRFTISRDNANKNSL YLQMNSLRAEDTALYYCAKDSPYGDFFDYWGQGLTVTV SS	90
	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTVFYSSNNKNYLA WYQQKPGQPPLKLLISWASTRKSGVDPDRFSGSGSGTDFTLT VSSLQAEDVAVYYCQHYYSTPYTFGQGTKLEIK	91
	HC	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQ APGKGLEWVSGIGWSGGGSIVYADSVKGRFTISRDNANKNSL YLQMNSLRAEDTALYYCAKDSPYGDFFDYWGQGLTVTV SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTKT YTCNVDHKPSNTKVKDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD	92

		SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSLGK	
	LC	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTVFYSSNNKNYLA WYQQKPGQPPKLLISWASTRKSQVDFRSGSGSGTDFLT VSSLQAEDVAVYYCQHYSTPYTFGQGTKLEIKKAAPSVT LFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKGDSSPVK AGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVT HEGSTVEKTVAPTECS	93

Примером биспецифического антитела к CD123хCD3 является 8747, содержащее CD123-связывающее плечо I3RB218 и CD3-связывающее плечо CD3B219. Антитело 8747 описано в публикации WO2016036937A1. В **таблице 13** показаны аминокислотные последовательности I3RB218. Аминокислотные последовательности CD3B219 показаны в **таблице 4**.

Примером биспецифического антитела к CD123хCD3, используемого в экспериментах, является 8747, и оно содержит 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 NO: 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 содержит VH с SEQ ID NO: 39 и VL 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 имеет 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	EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYWMHWVRQ	100

		APGKGLEWVSAIRSDGSSKYYADSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCAKDGVIEDTFDYWGQGLVTVS S	
	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYDASNRAATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFA VYYCQQRSNWPLTFGQGTKVEIK	61
	HC	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYWMHWVRQ APGKGLEWVSAIRSDGSSKYYADSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCAKDGVIEDTFDYWGQGLVTVS SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVKDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKS LSLSLGK	102
	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYDASNRAATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFA VYYCQQRSNWPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC	63

Для оценки влияния предварительного лечения антителами к CD38 на эффективность уничтожения опухоли посредством перенаправляющих Т-клетки терапевтических средств опухолевые клетки получают от пациентов, имеющих опухоли, экспрессирующие антиген, с которым связывается перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, например CD123, CD33, PSMA, TMEFF2 и т. п., или используют клеточные линии развитых опухолей. Уничтожение опухолевых клеток оценивают *ex vivo* путем совместной инкубации опухолевых клеток с клетками PB-MNC, полученными от пациентов, которым вводили антитело к CD38, или от пациентов, не получавших антитело к CD38, как описано в примерах, и определяют процент лизиса опухолевых клеток в каждой группе В отдельном примере перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство и антитело к CD38 инкубируют вместе или по отдельности с клетками-мишенями и эффекторными клетками и оценивают уничтожение опухолевых клеток, опосредованное комбинацией, в сравнении с терапевтическими средствами, применяемыми по отдельности.

Влияние антитела к CD38 на опосредованное биспецифическим антителом к

CD123xCD3 уничтожение опухолевых клеток оценивают с использованием в качестве клеток-мишеней CD123-положительных опухолевых клеток, таких как опухоли AML, или клеточных линий, таких как клеточные линии AML KG1a, HL60 или MOLM13.

Влияние антитела к CD38 на опосредованное биспецифическим антителом к CD33xCD3 уничтожение опухолевых клеток оценивают с использованием в качестве клеток-мишеней CD33-положительных опухолевых клеток, таких как опухоли AML, или клеточных линий, таких как клеточные линии AML KG1a, HL60 или MOLM13.

Влияние антитела к CD38 на опосредованное биспецифическим антителом к TMEFF2xCD3 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 PSMAxCD3 уничтожение опухолевых клеток оценивали с использованием в качестве клеток-мишеней TMEFF2-положительных опухолевых клеток, таких как клетки LnCP.

В качестве эффекторных клеток применяют РВМС или ВМ-МНС, взятые от пациентов, которые получали антитело к CD38 или которые ранее не получали лечение антителом к CD38.

Специалистам в данной области будет очевидно, что предпочтительные варианты осуществления 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 пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества антитела к CD38 и перенаправляющего Т-клетки терапевтического средства для лечения рака.

2. Способ повышения эффективности перенаправляющего Т-клетки терапевтического средства у пациента, имеющего рак, включающий введение пациенту антитела к CD38.

3. Способ по п. 1 или 2, в котором антитело к CD38 вводят перед введением перенаправляющего Т-клетки терапевтического средства.

4. Способ по любому из пп. 1-3, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство связывается с BCMA, GPRC5D, CD33, CD123, CD19, PSMA, TMEFF2 или CD20.

5. Способ по любому из пп. 1-4, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство связывается с CD3, CD3-эпсилоном (CD3 ϵ), CD8, KI2L4, NKG2E, NKG2D, NKG2F, BTNL3, CD186, BTNL8, PD-1, CD195 или NKG2C.

6. Способ по п. 5, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство содержит CD3-связывающий домен, содержащий

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

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

в) 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;

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

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

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

7. Способ по п. 5, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство содержит

а) 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

б) 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 SEQ ID NO: 40.

8. Способ по п. 7, 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.

9. Способ по п. 5, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство содержит

а) 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

б) 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.

10. Способ по п. 9, 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.

11. Способ по п. 5, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство содержит

а) 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 или SEQ ID NO: 76, LCDR1 или SEQ ID NO: 77, LCDR2 или SEQ ID NO: 78 и LCDR3 с SEQ ID NO: 79; и/или

б) 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.

12. Способ по п. 11, 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.

13. Способ по п. 5, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство содержит

а) 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

б) 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 SEQ ID NO: 40.

14. Способ по п. 13, 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.

15. Способ по п. 5, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство содержит

а) 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

б) аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53.

16. Способ по п. 5, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство содержит

а) PSMA-связывающий домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 54, HCDR2 или SEQ ID NO: 55, HCDR3 или SEQ ID NO: 56, LCDR1 или SEQ ID NO: 9, LCDR2 или 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

б) 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 SEQ ID NO: 40.

17. Способ по п. 16, 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.

18. Способ по п. 5, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство содержит

а) 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 или SEQ ID NO: 76, LCDR1 или SEQ ID NO: 77, LCDR2 или SEQ ID NO: 78 и LCDR3 с SEQ ID NO: 79; и/или

б) 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.

19. Способ по п. 18, 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.

20. Способ по любому из пп. 1-19, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство представляет собой мультиспецифическое антитело, химерный антигенный рецептор (CAR) или Т-клетку, содержащую CAR.

21. Способ по п. 20, в котором мультиспецифическое антитело относится к изотипу IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

22. Способ по п. 21, в котором мультиспецифическое антитело содержит одну или более Fc-замен, которые уменьшают связывание мультиспецифического антитела с Fcγ-рецептором (FcγR).

23. Способ по п. 22, в котором одна или более Fc-замен выбраны 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/делеции G236/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/делеции G236/G237A/P238S на IgG4, причем нумерация остатков соответствует индексу ЕС.

24. Способ по п. 23, в котором мультиспецифическое антитело дополнительно содержит замену S228P.

25. Способ по любому из пп. 20-24, 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.

26. Способ по п. 25, в котором 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.

27. Способ по любому из пп. 1-26, в котором у пациента имеется впервые диагностированный рак.

28. Способ по любому из пп. 1-27, в котором пациент имеет рецидив или рефрактерность к предыдущей противораковой терапии.

29. Способ по любому из пп. 1-28, в котором рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль или солидную опухоль.

30. Способ по п. 29, в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой множественную миелому, вялотекущую множественную миелому, моноклональную гаммопатию с неопределенной значимостью (MGUS), острый лимфобластный лейкоз (ALL), диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), лимфому Беркитта (BL), фолликулярную лимфому (FL), мантийноклеточную лимфому (MCL), макроглобулинемию Вальденстрема, плазмноклеточный лейкоз, амилоидоз легких цепей (AL), лимфобластный лейкоз В-клеточных предшественников, острый миелоидный лейкоз (AML), миелодиспластический синдром (MDS), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), злокачественное В-клеточное заболевание, хронический миелоидный лейкоз (CML), волосатоклеточный лейкоз (HCL), бластную плазмоцитоидную

дендритноклеточную опухоль, ходжкинскую лимфому, неходжкинскую лимфому, В-клеточную лимфому маргинальной зоны (MZL), лимфому ассоциированную со слизистой оболочкой лимфоидной ткани (MALT), плазмноклеточный лейкоз, анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL), лейкоз или лимфому.

31. Способ по п. 30, в котором множественная миелома представляет собой впервые диагностированную множественную миелому.

32. Способ по п. 30, в котором множественная миелома представляет собой рецидивирующую или рефрактерную множественную миелому.

33. Способ по п. 31 или 32, в котором множественная миелома представляет собой множественную миелому высокого риска.

34. Способ по п. 33, в котором пациент, имеющий множественную миелому высокого риска, имеет одну или более хромосомных аномалий, включая:

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.

35. Способ по п. 32, в котором наблюдается рецидив или рефрактерность множественной миеломы к лечению антителом к CD38, леналиномидом, бортезомибом, помалидомидом, карфилзомибом, элтозумабом, иксазомибом, мелфаланом или талидомидом или любой их комбинацией.

36. Способ по п. 29, 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, глиобластому, рак пищевода, рак желудка, рак ЖКТ, карциному почки, рак толстой кишки, рак мочевого пузыря, карциному шейки матки, меланому, гепатоцеллюлярную карциному, почечно-клеточную карциному, уротелиальную карциному, рак головы и шеи, глиому или глиобластому.

37. Способ по п. 36, в котором рак предстательной железы представляет собой рецидивирующий, рефрактерный, злокачественный или кастрационно-резистентный рак предстательной железы или любую их комбинацию.

38. Способ по п. 30, в котором AML представляет собой AML с по меньшей мере одной генетической аномалией, AML с мультилинейной дисплазией, связанный с лечением AML, недифференцированный AML, AML с минимальным созреванием, AML с созреванием, острый миеломоноцитарный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, острый эритроидный лейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, острый базофильный лейкоз, острый панмиелоз с фиброзом или миелоидную саркому.

39. Способ по п. 38, 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), ССААТ/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).

40. Способ по п. 39, 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.

41. Способ по п. 30, в котором ALL представляет собой ALL В-клеточной линии, ALL Т-клеточной линии, ALL у взрослых или ALL у детей.

42. Способ по п. 41, в котором пациент с ALL имеет филадельфийскую хромосому, или является резистентным, или приобрел резистентность к лечению ингибитором киназы BCR-ABL.

43. Способ по любому из пп. 1-42, 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.

44. Способ по любому из пп. 1-43, в котором антитело к CD38 содержит VH с SEQ ID NO: 4 и VL с SEQ ID NO: 5.

45. Способ по любому из пп. 1-44, в котором антитело к CD38 относится к изотипу IgG1.

46. Способ по любому из пп. 1-45, в котором антитело к CD38 содержит HC с SEQ ID NO: 12 и LC с SEQ ID NO: 13.

47. Способ по любому из пп. 1-42, 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.

48. Способ по п. 47, в котором антитело к CD38 относится к изотипу IgG1.

49. Способ по любому из пп. 1-48, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство представляет собой биспецифическое антитело к ВСМАхCD3, биспецифическое антитело к GPRC5DхCD3, биспецифическое антитело к CD33хCD3, биспецифическое антитело к CD19хCD3, биспецифическое антитело к CD123хCD3, биспецифическое антитело к PSМАхCD3 или биспецифическое антитело TMEFF2хCD3.

50. Способ по любому из пп. 1-49, дополнительно включающий стадию введения

пациенту одного или более противораковых терапевтических средств.

51. Способ по п. 50, в котором одно или более противораковых терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из трансплантата аутологичных стволовых клеток (ASCT), лучевой терапии, хирургии, химиотерапевтического препарата, иммуномодулирующего агента и нацеленной противораковой терапии.

52. Способ по п. 51, в котором одна или более противораковых терапий выбраны из группы, состоящей из леналидомида, талидомида, помалидомида, бортезомиба, карфилзомиба, элтозумаба, иксазомиба, мелфалана, дексаметазона, винкристина, циклофосамида, 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.

53. Способ по любому из пп. 1-52, в котором антитело к CD38 вводят в дозе от около 8 мг/кг до около 16 мг/кг.

54. Способ по любому из пп. 1-53, в котором антитело к CD38 вводят или обеспечивают 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 маннита и около 0,04% масс./об. полисорбата-20 (PS-20); при pH около 5,5.

55. Способ по любому из пп. 1-52, в котором антитело к CD38 вводят или обеспечивают для введения в фармацевтической композиции, содержащей около 1800 мг антитела к CD38 и около 30 000 Ед гHuPH20.

56. Способ по п. 55, в котором антитело к CD38 вводят или обеспечивают для введения в фармацевтической композиции, содержащей около 120 мг/мл антитела к CD38 и около 2000 Ед/мл гHuPH20.

57. Способ по п. 56, в котором антитело к CD38 вводят или обеспечивают для введения в фармацевтической композиции, содержащей

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

58. Способ по п. 57, в котором антитело к CD38 вводят или обеспечивают для введения в фармацевтической композиции, содержащей

- a) около 1800 мг антитела к CD38;
- b) около 30 000 Ед гHuPH20;
- c) около 10 мМ гистидина;
- d) около 300 мМ сорбита;
- e) около 0,04% масс./об. PS-20; и

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

59. Способ по п. 58, в котором антитело к CD38 вводят или обеспечивают для введения в фармацевтической композиции, содержащей

a) около 120 мг/мл антитела к CD38;

b) около 2000 Ед/мл гHuPH20;

c) около 10 mM гистидина;

d) около 300 mM сорбита;

e) около 0,04% масс./об. PS-20; и

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

60. Способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества биспецифического антитела ВСМАхCD3 и антитела к CD38 для лечения рака.

61. Способ по п. 60, в котором пациент получал лечение антителом к CD38 перед введением биспецифического антитела к ВСМАхCD3.

62. Способ по п. 60 или 61, в котором биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 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.

63. Способ по п. 62, в котором ВСМА-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 SEQ ID NO: 40.

64. Способ по любому из пп. 60-62, в котором биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 относится к изотипу IgG4 и содержит фенилаланин в положении 405, и аргинин в положении 409 в HC1, и лейцин в положении 405, и лизин в положении 409 в HC2, причем нумерация остатков соответствует индексу ЕС.

65. Способ по п. 64, в котором биспецифическое антитело к ВСМАхCD3 дополнительно содержит пролин в положении 228, аланин в положении 234 и аланин в положении 235 как в HC1, так и в HC2.

66. Способ по п. 65, в котором биспецифическое антитело к 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.

67. Способ по любому из пп. 60-66, в котором рак представляет собой рак, экспрессирующий ВСМА.

68. Способ по любому из пп. 60-67, в котором рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль.

69. Способ по любому из пп. 60-68, в котором у пациента имеется рецидив или рефрактерность к лечению антителом к CD38, леналиномидом, бортезомибом, помалидомидом, карфилзомибом, элтозумабом, иксазомибом, мелфаланом или

талидомидом или любой их комбинацией.

70. Способ по п. 69, в котором пациент имеет рецидив или рефрактерность к лечению антителом к CD38.

71. Способ по п. 68, в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой множественную миелому, миелому, DLBLC, CLL, гипергаммаглобулинемию Вальденстрема или неходжкинскую лимфому.

72. Способ по п. 71, в котором множественная миелома представляет собой впервые диагностированную множественную миелому.

73. Способ по п. 71, в котором множественная миелома представляет собой рецидивирующую или рефрактерную множественную миелому.

74. Способ по любому из пп. 71-73, в котором множественная миелома представляет собой множественную миелому высокого риска.

75. Способ по п. 74, в котором пациент, имеющий множественную миелому высокого риска, имеет одну или более хромосомных аномалий, включая:

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.

76. Способ по любому из пп. 60-75, 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.

77. Способ по любому из пп. 60-76, в котором антитело к CD38 содержит VH с SEQ ID NO: 4 и VL с SEQ ID NO: 5.

78. Способ по любому из пп. 60-77, в котором антитело к CD38 относится к изотипу IgG1.

79. Способ по любому из пп. 60-78, в котором антитело к CD38 содержит HC с SEQ ID NO: 12 и LC с SEQ ID NO: 13.

80. Способ по любому из пп. 60-75, 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.

81. Способ по п. 80, в котором антитело к CD38 относится к изотипу IgG1.

82. Способ по любому из пп. 60-81, в котором антитело к CD38 вводят в дозе от около 8 мг/кг до около 16 мг/кг.

83. Способ по любому из пп. 60-82, в котором биспецифическое антитело к

BCMAxCD3 и антитело к CD38 вводят путем внутривенной инъекции.

84. Способ по любому из пп. 60-82, в котором биспецифическое антитело к BCMAxCD3 вводят путем внутривенной инъекции, а антитело к CD38 вводят путем подкожной инъекции.

85. Способ по любому из пп. 60-84, в котором пациентом является человек.

86. Способ по любому из пп. 60-85, дополнительно включающий стадию введения пациенту одного или более противораковых терапевтических средств.

87. Способ по п. 86, в котором одно или более противораковых терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из трансплантата аутологичных стволовых клеток (ASCT), лучевой терапии, хирургии, химиотерапевтического препарата, иммуномодулирующего агента и нацеленной противораковой терапии.

88. Способ по п. 86, в котором одно или более противораковых терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из леналидомида, талидомида, помалидомида, бортезомиба, карфилзомиба, элтозумаба, иксазомиба, мелфалана, преднизона или дексаметазона или любой их комбинации.

89. Способ по любому из пп. 60-88, в котором антитело к CD38 вводят или обеспечивают 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 маннита и около 0,04% масс./об. полисорбата-20 (PS-20); при pH около 5,5.

90. Способ по любому из пп. 60-88, в котором антитело к CD38 вводят или обеспечивают для введения в фармацевтической композиции, содержащей около 1800 мг антитела к CD38 и около 30 000 Ед гHuPH20.

91. Способ по п. 90, в котором антитело к CD38 вводят или обеспечивают для введения в фармацевтической композиции, содержащей около 120 мг/мл антитела к CD38 и около 2000 Ед/мл гHuPH20.

92. Способ по п. 91, в котором антитело к CD38 вводят или обеспечивают для введения в фармацевтической композиции, содержащей

a) от около 5 мМ до около 15 мМ гистидина;

b) от около 100 мМ до около 300 мМ сорбита;

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

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

93. Способ по п. 92, в котором антитело к CD38 вводят или обеспечивают для введения в фармацевтической композиции, содержащей

a) около 1800 мг антитела к CD38;

b) около 30 000 Ед гHuPH20;

c) около 10 мМ гистидина;

d) около 300 мМ сорбита;

e) около 0,04% масс./об. PS-20; и

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

94. Способ по п. 93, в котором антитело к CD38 вводят или обеспечивают для введения в фармацевтической композиции, содержащей

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

95. Фармацевтическая композиция, содержащая биспецифическое антитело к 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 SEQ ID NO: 40, антитело к CD38, содержащее VH с SEQ ID NO: 4 и VL с SEQ ID NO: 5.

96. Фармацевтическая композиция по п. 95, в которой биспецифическое антитело к 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, а антитело к CD38 содержит HC с SEQ ID NO: 12 и LC с SEQ ID NO: 13.

97. Фармацевтическая композиция по п. 95 или 96, которая представляет собой несвязанную комбинацию.

98. Фармацевтическая композиция по п. 97, 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 маннита и около 0,04% масс./об. полисорбата-20 (PS-20); при pH около 5,5.

99. Фармацевтическая композиция по п. 97, содержащая около 1800 мг антитела к CD38 и около 30 000 Ед гHuPH20.

100. Фармацевтическая композиция по п. 99, содержащая около 120 мг/мл антитела к CD38 и около 2000 Ед/мл гHuPH20.

101. Фармацевтическая композиция по п. 100, дополнительно содержащая один или более эксципиентов.

102. Фармацевтическая композиция по п. 101, в которой один или более эксципиентов представляют собой гистидин, метионин, сорбит или полисорбат-20 (PS-20) или любую их комбинацию.

103. Фармацевтическая композиция по п. 102, в которой фармацевтическая композиция содержит

- a) от около 100 мг/мл до около 120 мг/мл антитела к CD38;
- b) от около 5 мМ до около 15 мМ гистидина;
- c) от около 100 мМ до около 300 мМ сорбита;
- d) от около 0,01% масс./об. до около 0,04% масс./об. PS-20; и
- e) от около 1 мг/мл до около 2 мг/мл метионина, при pH около 5,5-5,6.

104. Фармацевтическая композиция по п. 103, содержащая около 10 мМ гистидина.

105. Фармацевтическая композиция по п. 103 или 104, содержащая около 300 мМ сорбита.

106. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 103-105, содержащая около 0,04% (масс./об.) PS-20.

107. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 103-106, содержащая около 1 мг/мл метионина.

108. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 103-107, содержащая

- a) около 1800 мг антитела к CD38;
- b) около 30 000 Ед гHuPH20;
- c) около 10 мМ гистидина;
- d) около 300 мМ сорбита;
- e) около 0,04% масс./об. PS-20; и
- f) около 1 мг/мл метионина, при рН около 5,6.

109. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 103-109, содержащая

- a) около 120 мг/мл антитела к CD38;
- b) около 2000 Ед/мл гHuPH20;
- c) около 10 мМ гистидина;
- d) около 300 мМ сорбита;
- e) около 0,04% масс./об. PS-20; и
- f) около 1 мг/мл метионина, при рН около 5,6.

110. Набор, содержащий фармацевтическую композицию по любому из пп. 95-109.

111. Способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества перенаправляющего Т-клетки терапевтического средства, связывающегося с GPRC5D, и антитела к CD38 для лечения рака.

112. Способ по п. 111, в котором антитело к CD38 вводят пациенту перед введением перенаправляющего Т-клетки терапевтического средства, которое связывается с GPRC5D.

113. Способ по п. 111 или 112, в котором пациент имеет рецидив или рефрактерность к лечению предшествующим противораковым терапевтическим средством.

114. Способ по любому из пп. 111-113, в котором рак представляет собой рак с экспрессией GPRC5D.

115. Способ по п. 114, в котором рак с экспрессией GPRC5D представляет собой гематологическую злокачественную опухоль или солидную опухоль.

116. Способ по п. 115, в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лейкоз, лимфому или множественную миелому.

117. Способ по п. 116, в котором солидная опухоль представляет собой рак яичника, рак легкого, рак ЖКТ, рак предстательной железы, почечную карциному, рак печени, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак пищевода, рак мочевого пузыря, карциному шейки матки или злокачественную меланому.

118. Способ по любому из пп. 111-117, в котором у пациента имеется рецидив или рефрактерность к лечению антителом к CD38, леналиномидом, бортезомибом, помалидомидом, карфилзомибом, элтозумабом, иксазомибом, мелфаланом или талидомидом или любой их комбинацией.

119. Способ по п. 118, в котором пациент имеет рецидив или рефрактерность к лечению антителом к CD38.

120. Способ по п. 117, в котором множественная миелома представляет собой впервые диагностированную множественную миелому.

121. Способ по п. 117, в котором множественная миелома представляет собой рецидивирующую или рефрактерную множественную миелому.

122. Способ по п. 120 или 121, в котором множественная миелома представляет собой множественную миелому высокого риска.

123. Способ по п. 122, в котором пациент, имеющий множественную миелому высокого риска, имеет одну или более хромосомных аномалий, включая:

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.

124. Способ по любому из пп. 111-123, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство связывается с CD3, CD3-эпсилоном (CD3ε), CD8, KI2L4, NKG2E, NKG2D, NKG2F, BTNL3, CD186, BTNL8, PD-1, CD195 или NKG2C.

125. Способ по любому из пп. 111-124, 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.

126. Способ по любому из пп. 111-126, 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 SEQ ID NO: 40.

127. Способ по любому из пп. 111-126, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, связывающееся с GPRC5C, представляет собой мультиспецифическое антитело, CAR или Т-клетку, экспрессирующую CAR.

128. Способ по п. 127, в котором мультиспецифическое антитело относится к изотипу IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

129. Способ по п. 128, в котором мультиспецифическое антитело содержит одну

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

130. Способ по п. 129, в котором одна или более Fc-замен выбраны 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/делеции G236/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/делеции G236/G237A/P238S на IgG4, причем нумерация остатков соответствует индексу ЕС.

131. Способ по п. 130, в котором мультиспецифическое антитело дополнительно содержит замену S228P.

132. Способ по любому из пп. 127-131, 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.

133. Способ по п. 132, в котором 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.

134. Способ по любому из пп. 111-133, в котором мультиспецифическое антитело 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.

135. Способ по любому из пп. 111-134, 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.

136. Способ по любому из пп. 111-135, в котором антитело к CD38 содержит VH с SEQ ID NO: 4 и VL с SEQ ID NO: 5.

137. Способ по любому из пп. 111-136, в котором антитело к CD38 относится к изотипу IgG1.

138. Способ по любому из пп. 111-137, в котором антитело к CD38 содержит HC с SEQ ID NO: 12 и LC с SEQ ID NO: 13.

139. Способ по любому из пп. 111-138, 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.

140. Способ по п. 139, в котором антитело к CD38 относится к изотипу IgG1.

141. Способ по любому из пп. 111-140, в котором антитело к CD38 вводят в дозе от около 8 мг/кг до около 16 мг/кг.

142. Способ по любому из пп. 111-141, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, связывающееся с GPRC5D, и антитело к CD38 вводят путем внутривенной инъекции.

143. Способ по любому из пп. 111-142, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, связывающееся с GPRC5D, вводят путем внутривенной инъекции, а антитело к CD38 вводят путем подкожной инъекции.

144. Способ по любому из пп. 111-143, в котором пациентом является человек.

145. Способ по любому из пп. 111-144, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывается с GPRC5D, представляет собой биспецифическое антитело к GPRC5DxCD3.

146. Способ по любому из пп. 111-145, дополнительно включающий стадию введения пациенту одного или более противораковых терапевтических средств.

147. Способ по п. 146, в котором одно или более противораковых терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из трансплантата аутологичных стволовых клеток (ASCT), лучевой терапии, хирургии, химиотерапевтического препарата, иммуномодулирующего агента и нацеленной противораковой терапии.

148. Способ по п. 146, в котором одно или более противораковых терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из леналидомида, талидомида, помалидомида, бортезомиба, карфилзомиба, элтозумаба, иксазомиба, мелфалана, дексаметазона или преднизона.

149. Способ по любому из пп. 111-148, в котором антитело к CD38 вводят или обеспечивают 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 маннита и около 0,04% масс./об. полисорбата-20 (PS-20); при pH около 5,5.

150. Способ по любому из пп. 111-149, в котором антитело к CD38 вводят или обеспечивают для введения в фармацевтической композиции, содержащей около 1800 мг антитела к CD38 и около 30 000 Ед гHuPH20.

151. Способ по п. 150, в котором антитело к CD38 вводят или обеспечивают для введения в фармацевтической композиции, содержащей около 120 мг/мл антитела к CD38 и около 2000 Ед/мл гHuPH20.

152. Способ по п. 151, в котором антитело к CD38 вводят или обеспечивают для введения в фармацевтической композиции, содержащей

- a) от около 100 мг/мл до около 120 мг/мл антитела к CD38;
- b) от около 5 мМ до около 15 мМ гистидина;
- c) от около 100 мМ до около 300 мМ сорбита;
- d) от около 0,01% масс./об. до около 0,04% масс./об. PS-20; и

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

153. Способ по п. 152, в котором антитело к CD38 вводят или обеспечивают для введения в фармацевтической композиции, содержащей

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

154. Способ по п. 153, в котором антитело к CD38 вводят или обеспечивают для введения в фармацевтической композиции, содержащей

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

155. Фармацевтическая комбинация, содержащая биспецифическое антитело к 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.

156. Фармацевтическая комбинация по п. 155, 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 SEQ ID NO: 40, и антитело к CD38 содержит VH с SEQ ID NO: 4 и VL с SEQ ID NO: 5.

157. Фармацевтическая комбинация по п. 156, в которой биспецифическое антитело к 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, содержащее HC с SEQ ID NO: 12 и LC с SEQ ID NO: 13.

158. Фармацевтическая комбинация по любому из пп. 155-157, которая представляет собой несвязанную комбинацию.

159. Фармацевтическая комбинация по п. 158, 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 маннита и около 0,04% масс./об. полисорбата-20 (PS-20); при pH около 5,5.

160. Фармацевтическая комбинация по п. 158, содержащая около 1800 мг антитела

к CD38 и около 30 000 Ед гHuPH20.

161. Фармацевтическая композиция по п. 159, содержащая около 120 мг/мл антитела к CD38 и около 2000 Ед/мл гHuPH20.

162. Фармацевтическая комбинация по п. 161, дополнительно содержащая один или более эксципиентов.

163. Фармацевтическая комбинация по п. 162, в которой один или более эксципиентов представляют собой гистидин, метионин, сорбит или полисорбат-20 (PS-20) или любую их комбинацию.

164. Фармацевтическая комбинация по п. 163, причем фармацевтическая композиция содержит

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

б) от около 5 мМ до около 15 мМ гистидина;

с) от около 100 мМ до около 300 мМ сорбита;

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

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

165. Фармацевтическая комбинация по п. 164, содержащая около 10 мМ гистидина.

166. Фармацевтическая комбинация по п. 164 или 165, содержащая около 300 мМ сорбита.

167. Фармацевтическая комбинация по любому из пп. 163-166, содержащая около 0,04% (масс./об.) PS-20.

168. Фармацевтическая комбинация по любому из пп. 163-167, содержащая около 1 мг/мл метионина.

169. Фармацевтическая комбинация по любому из пп. 163-168, содержащая

а) около 1800 мг антитела к CD38;

б) около 30 000 Ед гHuPH20;

с) около 10 мМ гистидина;

д) около 300 мМ сорбита;

е) около 0,04% масс./об. PS-20; и

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

170. Фармацевтическая комбинация по любому из пп. 164-169, содержащая

а) около 120 мг/мл антитела к CD38;

б) около 2000 Ед/мл гHuPH20;

с) около 10 мМ гистидина;

д) около 300 мМ сорбита;

е) около 0,04% масс./об. PS-20; и

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

171. Набор, содержащий фармацевтическую комбинацию по любому из пп. 155-171.

172. Способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества перенаправляющего Т-клетки терапевтического

средства, связывающегося с CD19, и антитела к CD38 для лечения рака.

173. Способ по п. 172, в котором пациент получал лечение антителом к CD38 перед введением перенаправляющего Т-клетки терапевтического средства, которое связывается с CD19.

174. Способ повышения эффективности перенаправляющего Т-клетки терапевтического средства, связывающегося с CD19, у пациента, имеющего рак, включающий введение пациенту антитела к CD38 перед введением перенаправляющего Т-клетки терапевтического средства, связывающегося с CD19.

175. Способ по любому из пп. 172-174, в котором пациент имеет рефрактерность или у него произошел рецидив при лечении предшествующим противораковым препаратом.

176. Способ по любому из пп. 172-175, в котором рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль или солидную опухоль.

177. Способ по п. 176, в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой лимфому, злокачественную В-клеточную опухоль, ходжкинскую лимфому, неходжкинскую лимфому, DLBCL, FL, MCL, В-клеточную лимфому маргинальной зоны (MZL), лимфому из ассоциированной со слизистой оболочкой лимфатической ткани (MALT), CLL, ALL, AML, макроглобулинемию Вальденстрема или Т-клеточную лимфому.

178. Способ по п. 176, 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 желудка.

179. Способ по любому из пп. 172-178, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство связывается с CD3-эпсилоном (CD3ε), CD8, KI2L4, NKG2E, NKG2D, NKG2F, BTNL3, CD186, BTNL8, PD-1, CD195 или NKG2C.

180. Способ по любому из пп. 172-179, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывается с CD19, содержит CD19-связывающий домен блинатумомаба, аксикабтагена цилолейцела, тисагенлеклейцела-t, инебилизумаба, лизокабтагена маралейцела, XmAb-5574, CIK-CAR.CD19, ICTCAR-011, IM-19, JCAR-014, лонкастуксимаба тесирина, 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.

181. Способ по любому из пп. 172-180, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывается с CD19, содержит блинатумомаб, аксикабтаген цилолейцел, тисагенлеклейцел-t, инебилизумаб, лизокабтаген маралейцел, XmAb-5574, CIK-CAR.CD19, ICTCAR-011, IM-19, JCAR-014, лонкастуксимаб тесирин, 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.

182. Способ по любому из пп. 172-181, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, связывающееся с CD19, представляет собой мультиспецифическое антитело, CAR или Т-клетку, экспрессирующую CAR.

183. Способ по любому из пп. 172-182, 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.

184. Способ по любому из пп. 172-183, в котором антитело к CD38 содержит VH с SEQ ID NO: 4 и VL с SEQ ID NO: 5.

185. Способ по любому из пп. 172-184, в котором антитело к CD38 относится к изотипу IgG1.

186. Способ по любому из пп. 172-185, в котором антитело к CD38 содержит HC с SEQ ID NO: 12 и LC с SEQ ID NO: 13.

187. Способ по любому из пп. 172-182, 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.

188. Способ по п. 187, в котором антитело к CD38 относится к изотипу IgG1.

189. Способ по любому из пп. 172-188, в котором антитело к CD38 вводят в дозе от около 8 мг/кг до около 16 мг/кг.

190. Способ по любому из пп. 172-189, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывается с CD19, и антитело к CD38 вводят путем внутривенной инъекции.

191. Способ по любому из пп. 172-189, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывается с CD19, вводят путем внутривенной инъекции, а антитело к CD38 вводят путем подкожной инъекции.

192. Способ по любому из пп. 172-191, в котором пациент является человеком.

193. Способ по любому из пп. 172-192, в котором перенаправляющее Т-клетки терапевтическое средство, которое связывается с CD19, представляет собой биспецифическое антитело к CD19хCD3.

194. Способ по любому из пп. 172-193, дополнительно включающий стадию введения пациенту одного или более противораковых терапевтических средств.

195. Способ по п. 194, в котором одно или более противораковых терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из трансплантата аутологичных стволовых клеток (ASCT), лучевой терапии, хирургии, химиотерапевтического препарата, иммуномодулирующего агента и нацеленной противораковой терапии.

196. Фармацевтическая комбинация, содержащая биспецифическое антитело к CD19хCD3, содержащее блинатумомаб с SEQ ID NO: 53 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.

197. Фармацевтическая комбинация по п. 196, в которой антитело к CD38 содержит VH с SEQ ID NO: 4 и VL с SEQ ID NO: 5.

198. Фармацевтическая комбинация по п. 197, в которой антитело к CD38 содержит HC с SEQ ID NO: 12 и LC с SEQ ID NO: 13.

199. Фармацевтическая комбинация по любому из пп. 196-198, которая представляет собой несвязанную комбинацию.

200. Фармацевтическая комбинация по п. 199, 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 маннита и около 0,04% масс./об. полисорбата-20 (PS-20); при pH около 5,5.

201. Фармацевтическая комбинация по п. 199, содержащая около 1800 мг антитела к CD38 и около 30 000 Ед гHuPH20.

202. Фармацевтическая комбинация по п. 201, содержащая около 120 мг/мл антитела к CD38 и около 2000 Ед/мл гHuPH20.

203. Фармацевтическая комбинация по п. 202, дополнительно содержащая один или более эксципиентов.

204. Фармацевтическая комбинация по п. 203, в которой один или более эксципиентов представляют собой гистидин, метионин, сорбит или полисорбат-20 (PS-20) или любую их комбинацию.

205. Фармацевтическая комбинация по п. 204, содержащая

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

б) от около 5 мМ до около 15 мМ гистидина;

с) от около 100 мМ до около 300 мМ сорбита;

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

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

206. Фармацевтическая комбинация по п. 205, содержащая около 10 мМ гистидина.

207. Фармацевтическая комбинация по п. 205 или 206, содержащая около 300 мМ сорбита.

208. Фармацевтическая комбинация по любому из пп. 205-207, содержащая около 0,04% (масс./об.) PS-20.

209. Фармацевтическая комбинация по любому из пп. 205-208, содержащая около 1 мг/мл метионина.

210. Фармацевтическая комбинация по любому из пп. 205-209, содержащая

а) около 1800 мг антитела к CD38;

б) около 30 000 Ед гHuPH20;

с) около 10 мМ гистидина;

д) около 300 мМ сорбита;

е) около 0,04% масс./об. PS-20; и

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

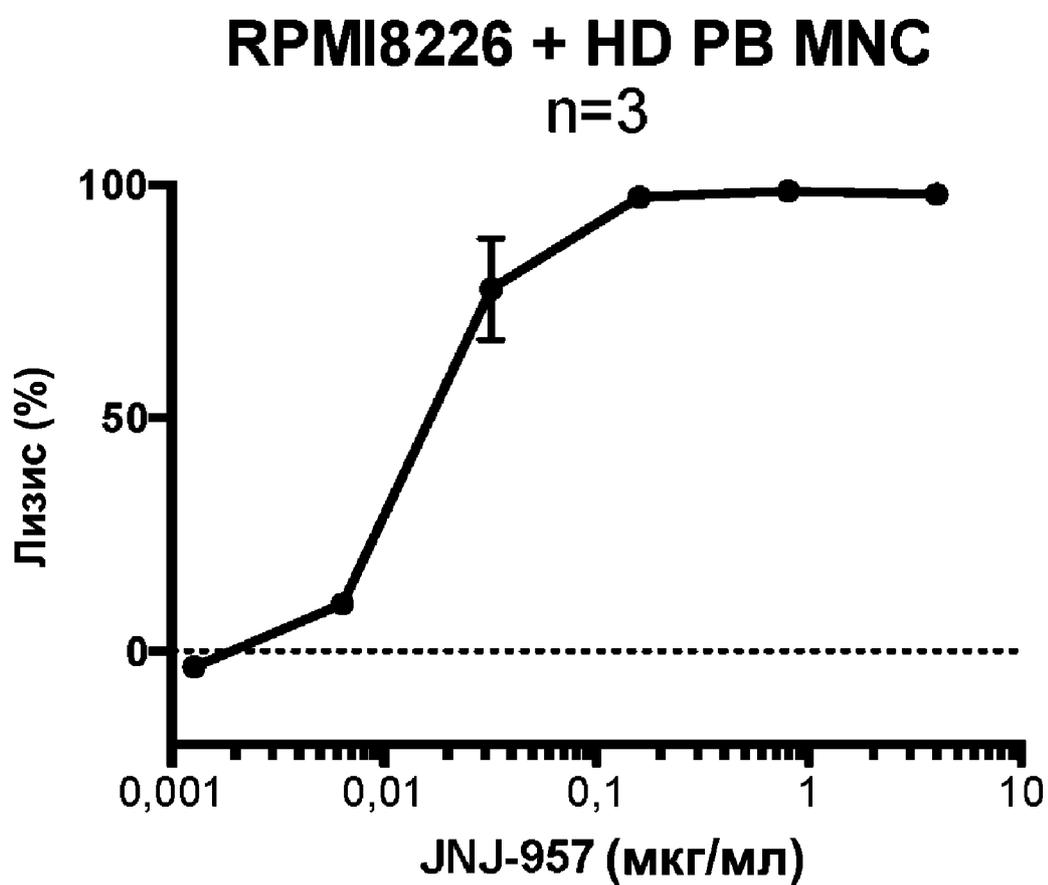
211. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 205-210, содержащая

- a) около 120 мг/мл антитела к CD38;
- b) около 2000 Ед/мл гHuPH20;
- c) около 10 мМ гистидина;
- d) около 300 мМ сорбита;
- e) около 0,04% масс./об. PS-20; и
- f) около 1 мг/мл метионина, при рН около 5,6.

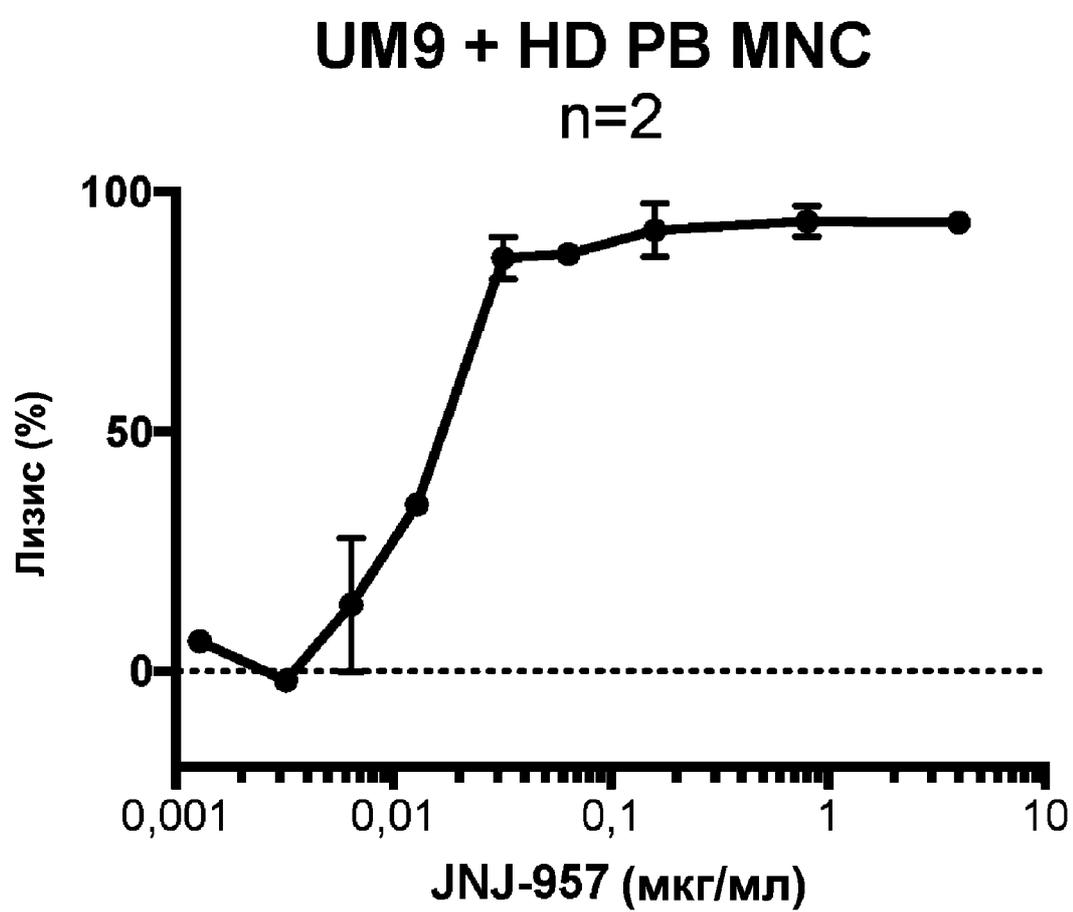
212. Набор, содержащий фармацевтическую композицию по любому из пп. 196-211.

По доверенности

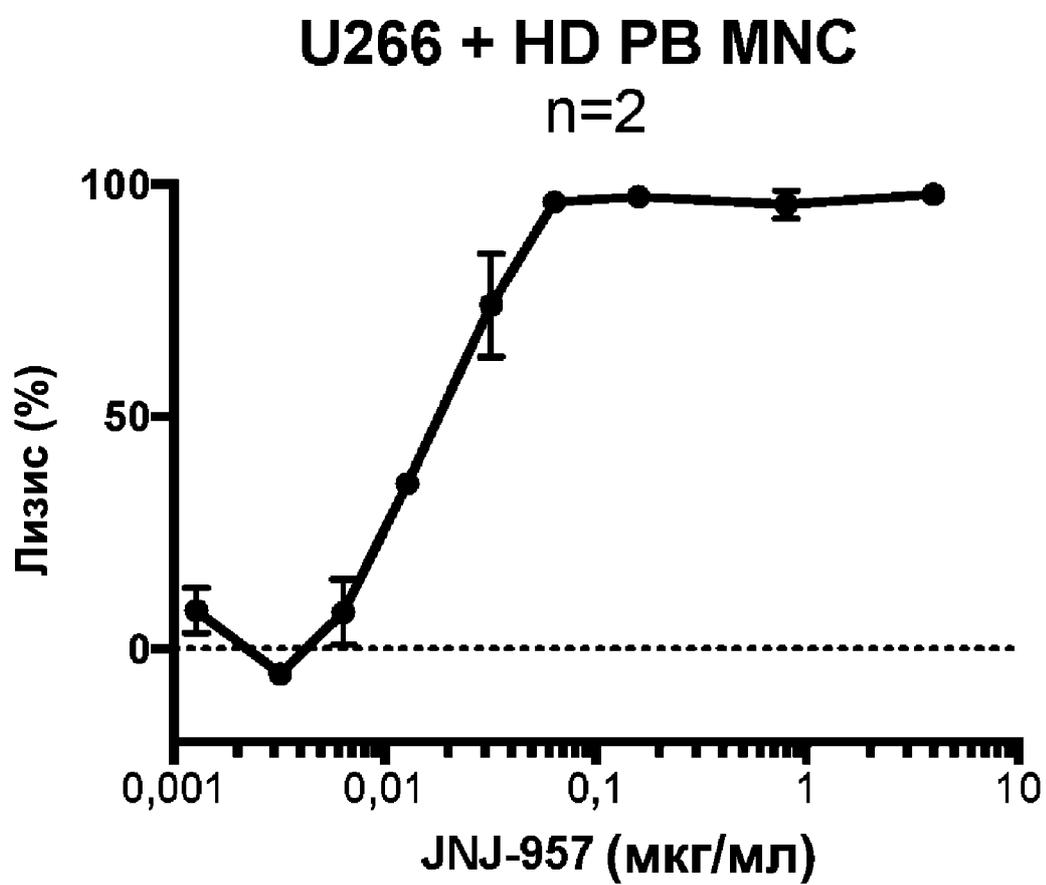
ФИГ. 1



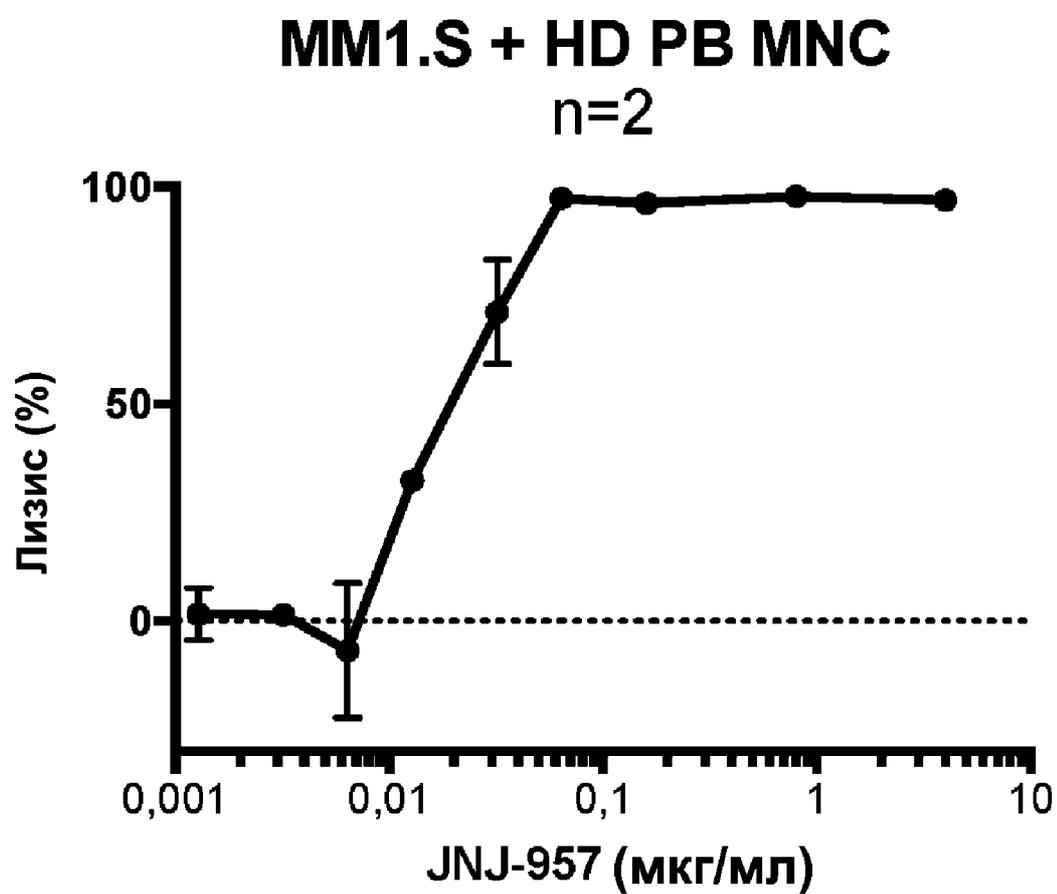
ФИГ. 2



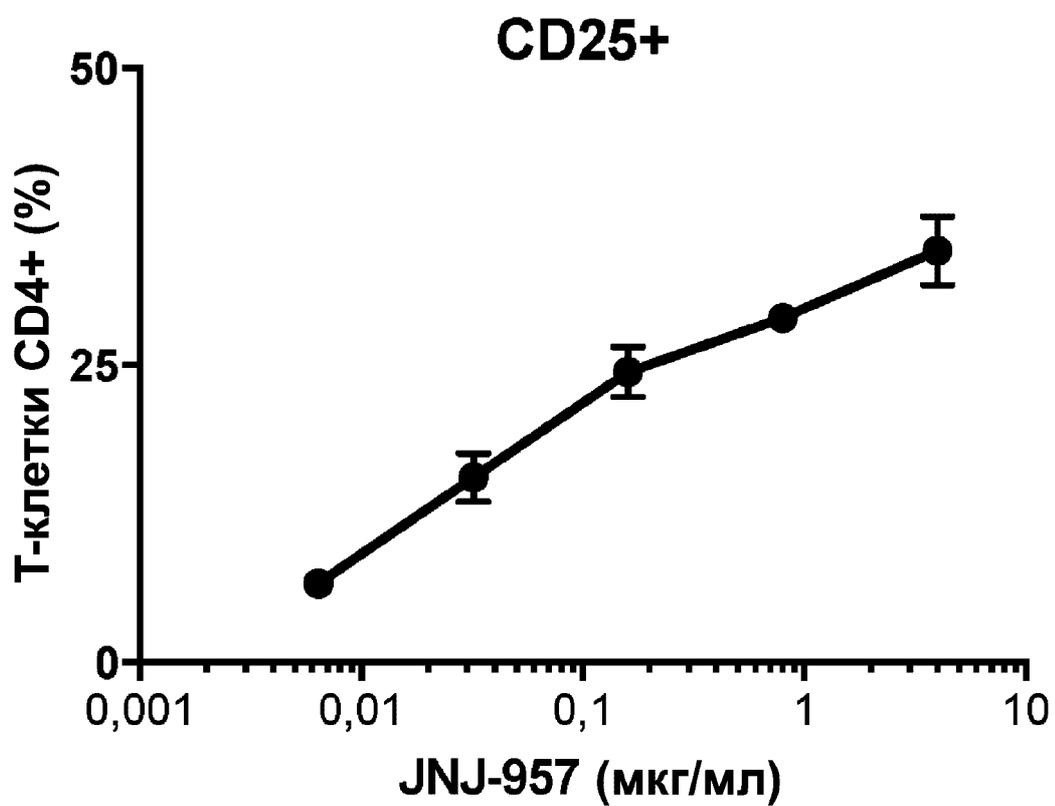
ФИГ. 3



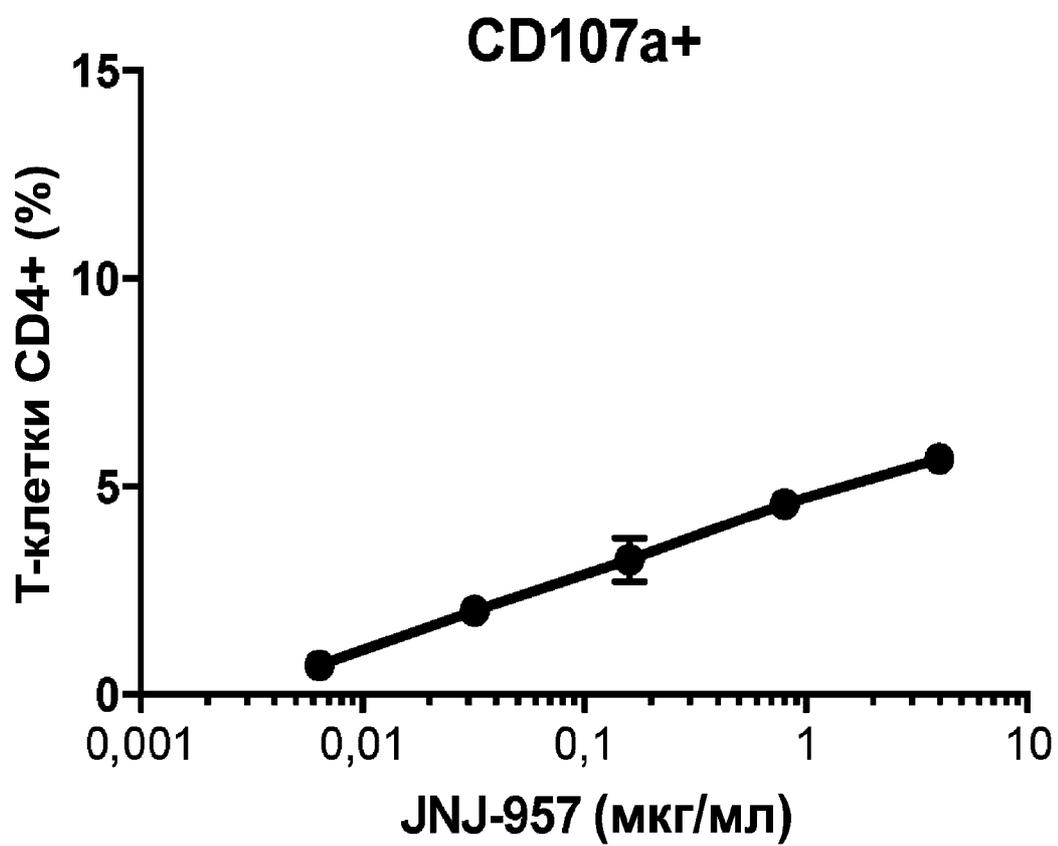
ФИГ. 4



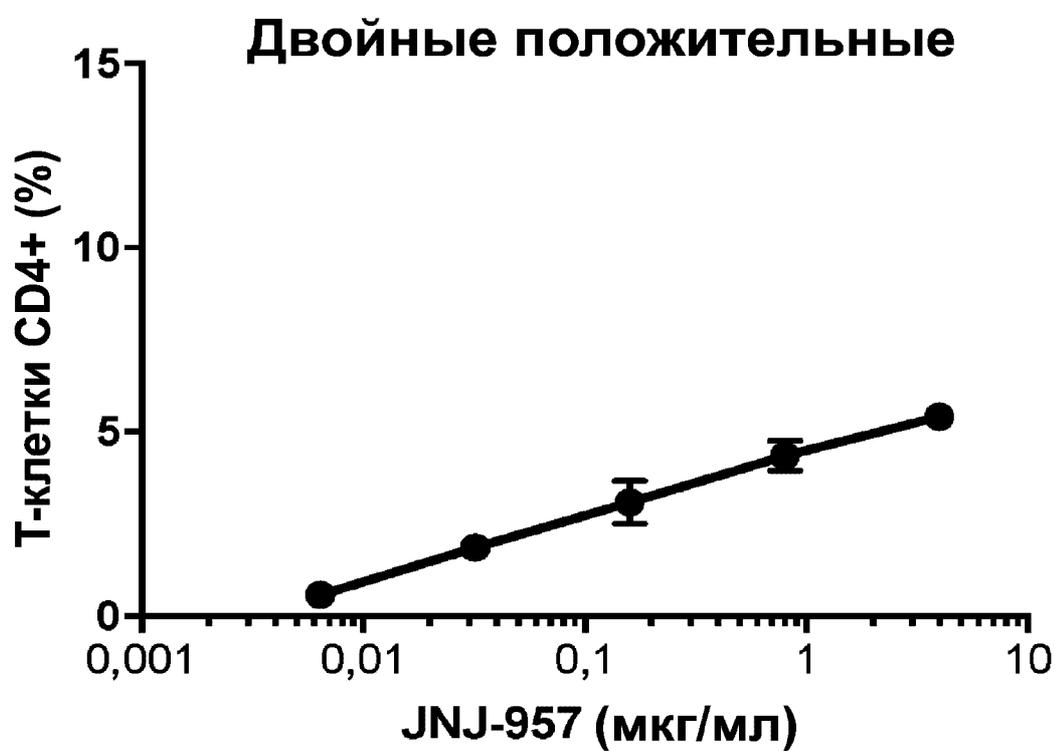
ФИГ. 5



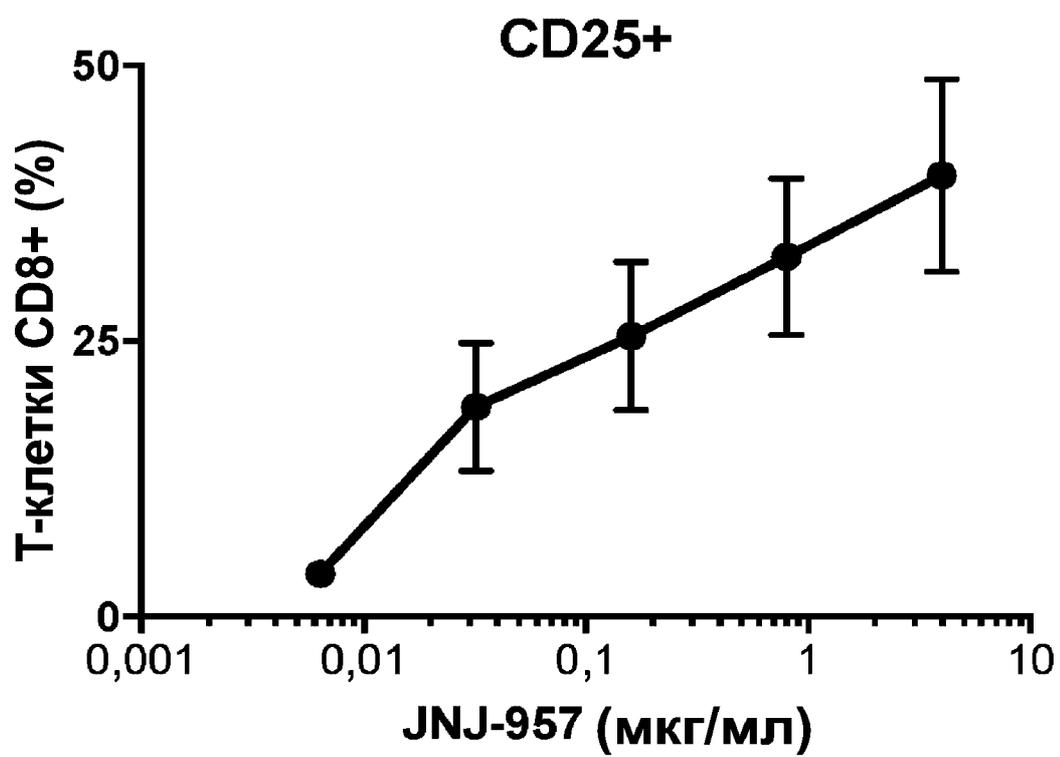
ФИГ. 6



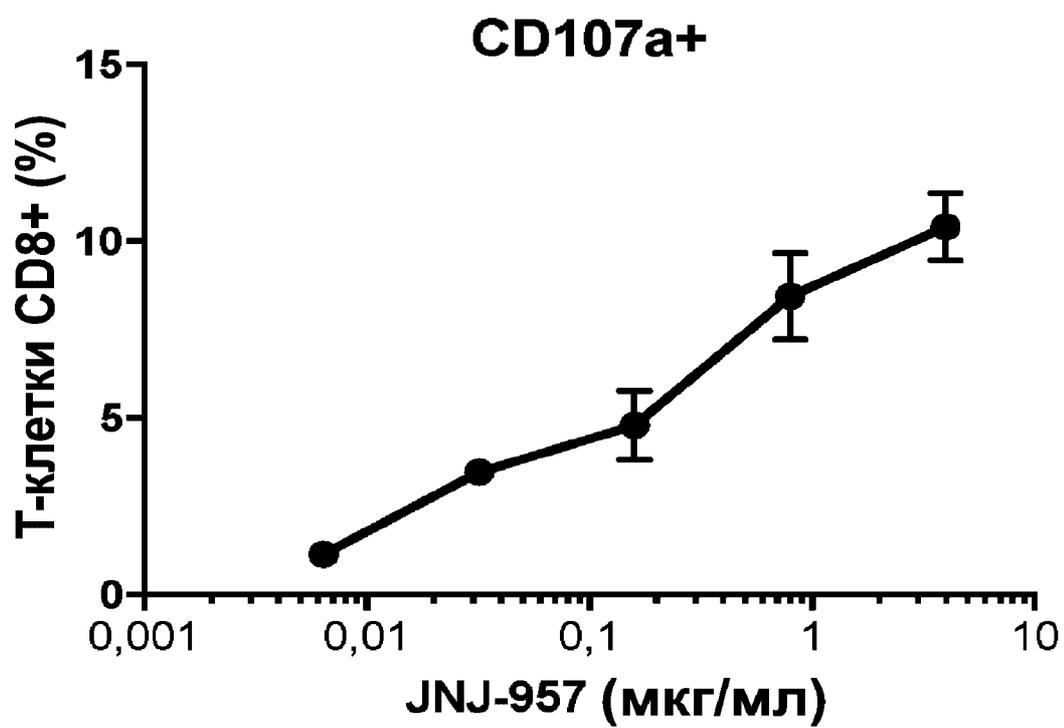
ФИГ. 7



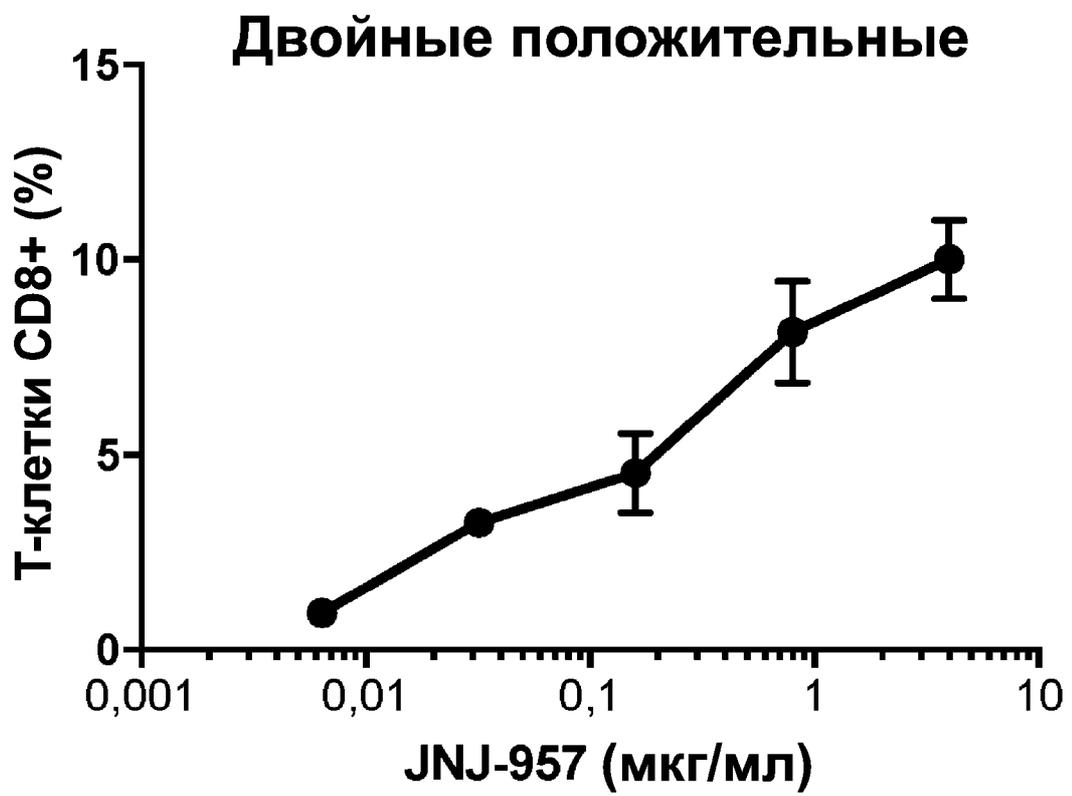
ФИГ. 8



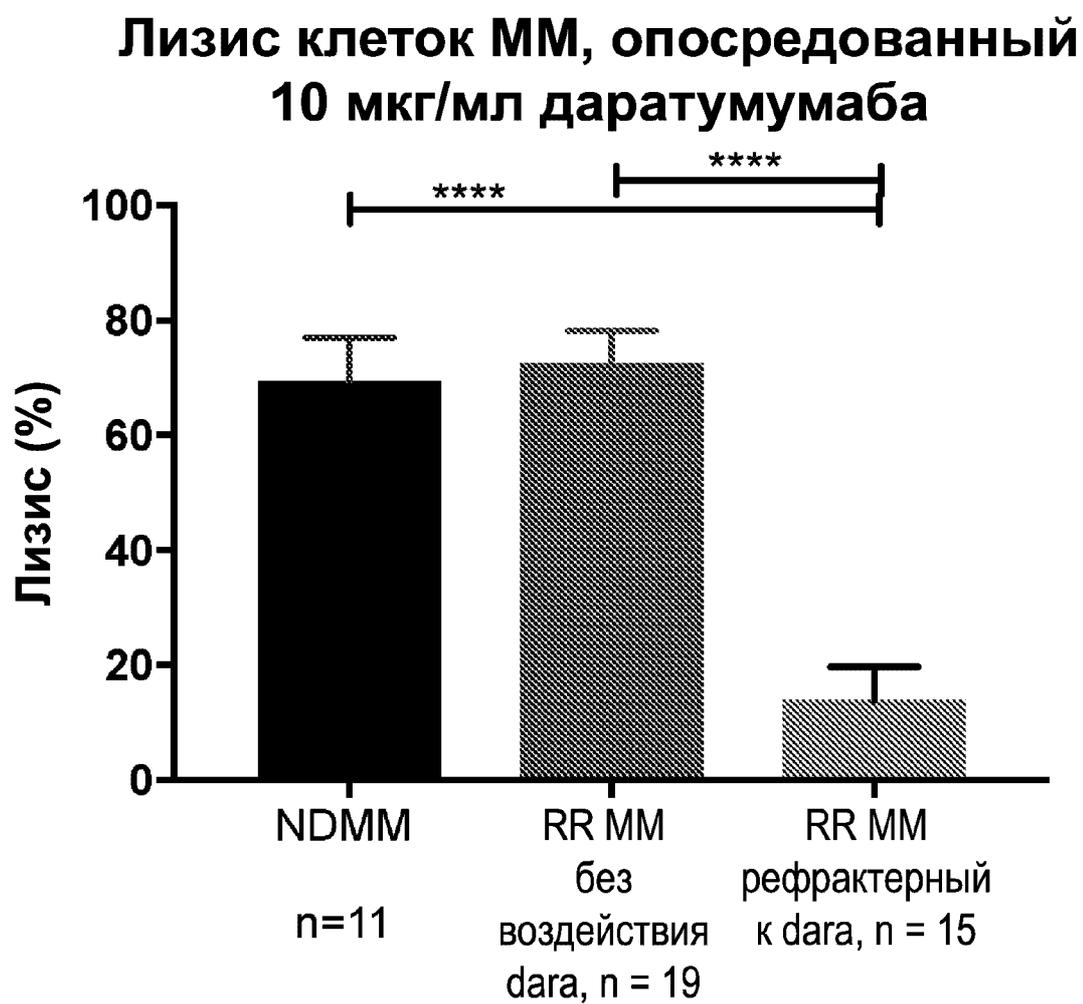
ФИГ. 9



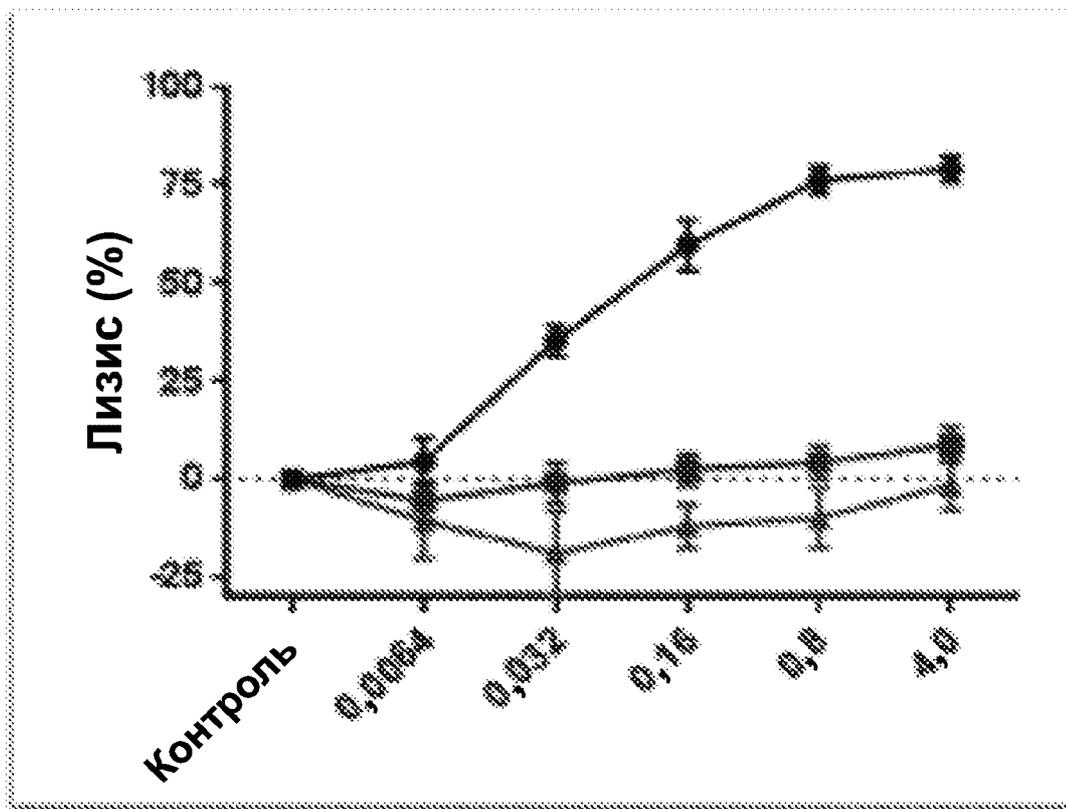
ФИГ. 10



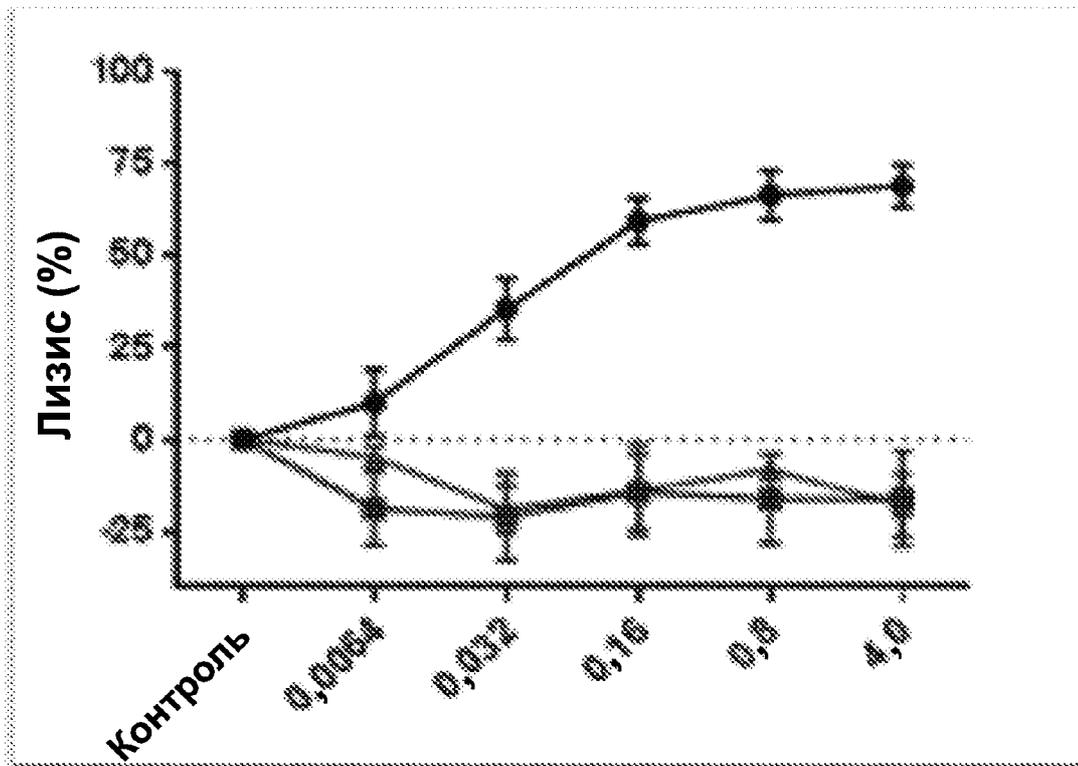
ФИГ. 11



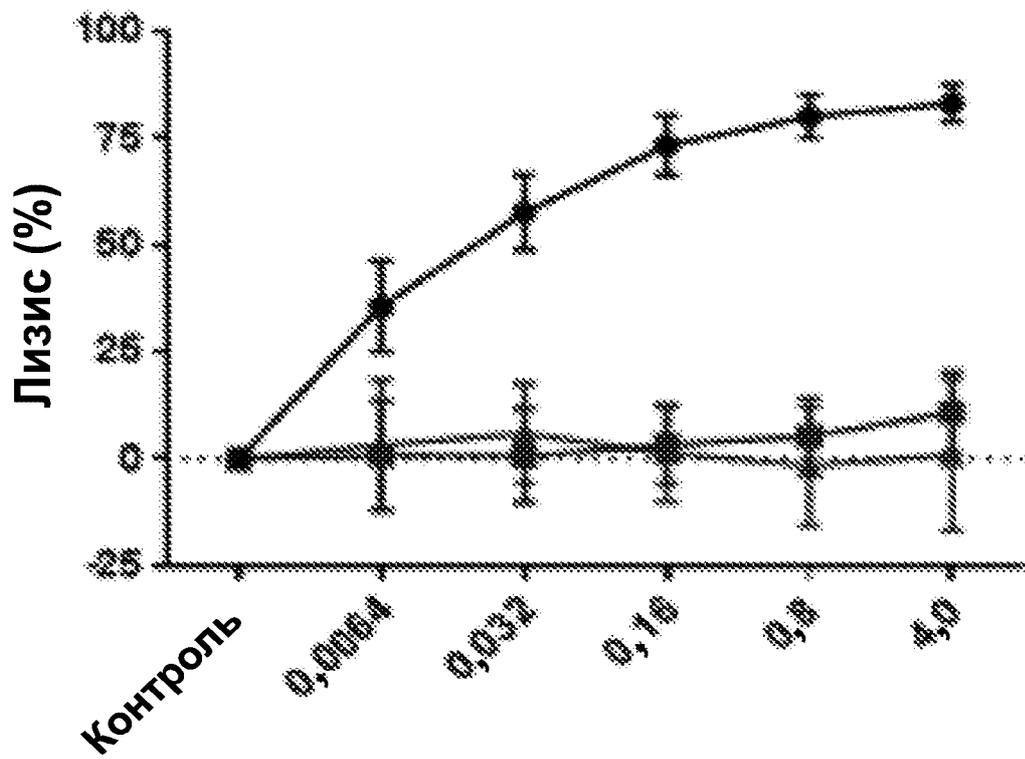
ФИГ. 12



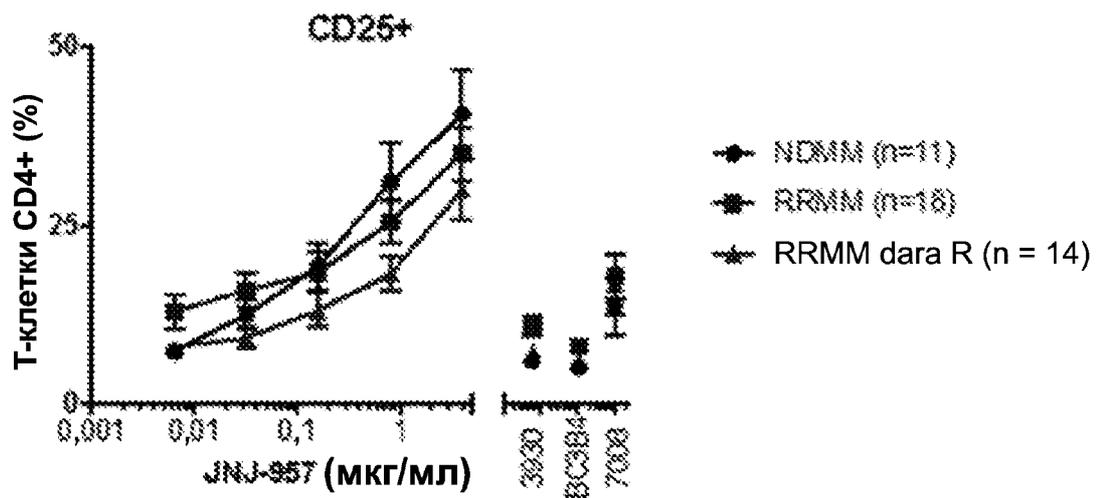
ФИГ. 13



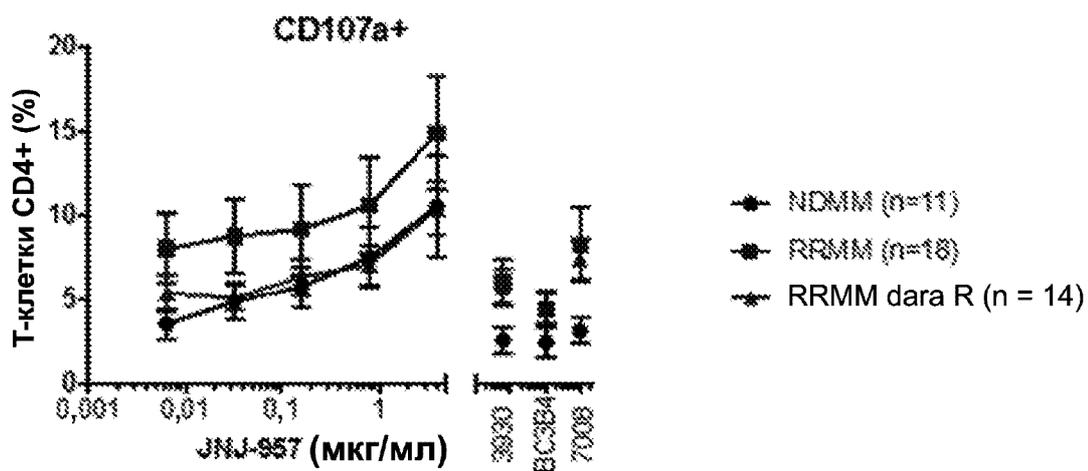
ФИГ. 14



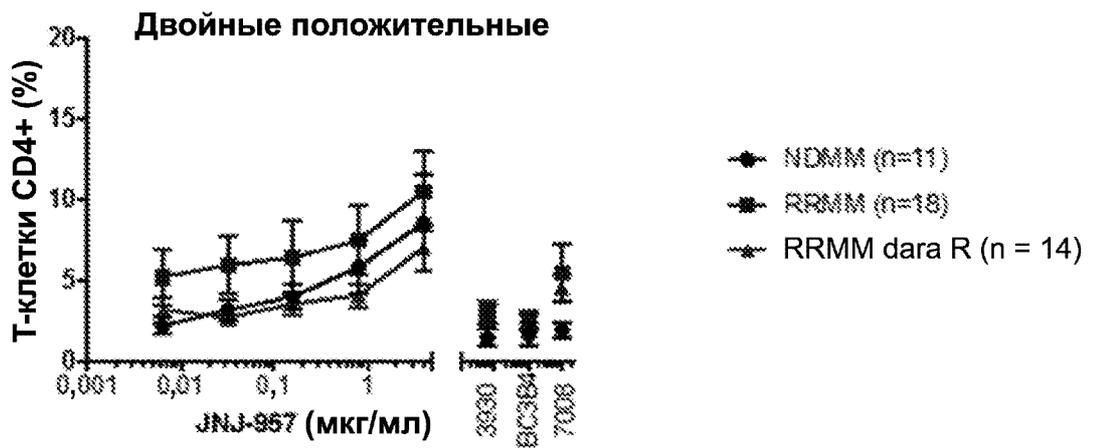
ФИГ. 15



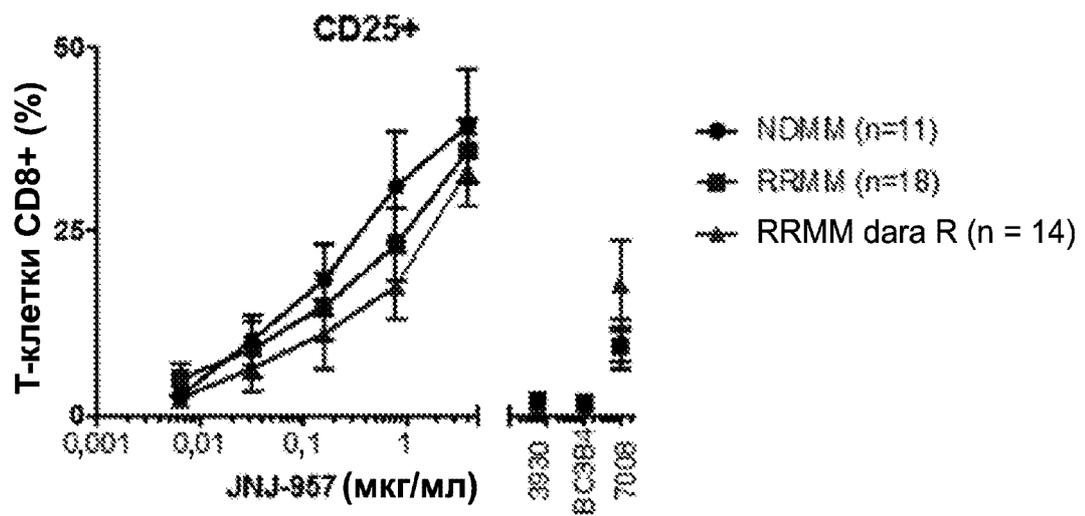
ФИГ. 16



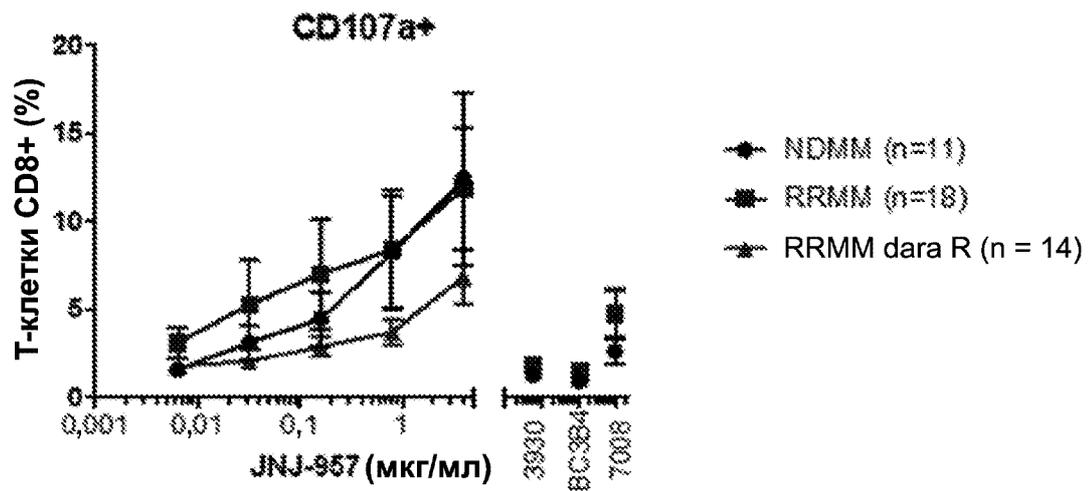
ФИГ. 17



ФИГ. 18



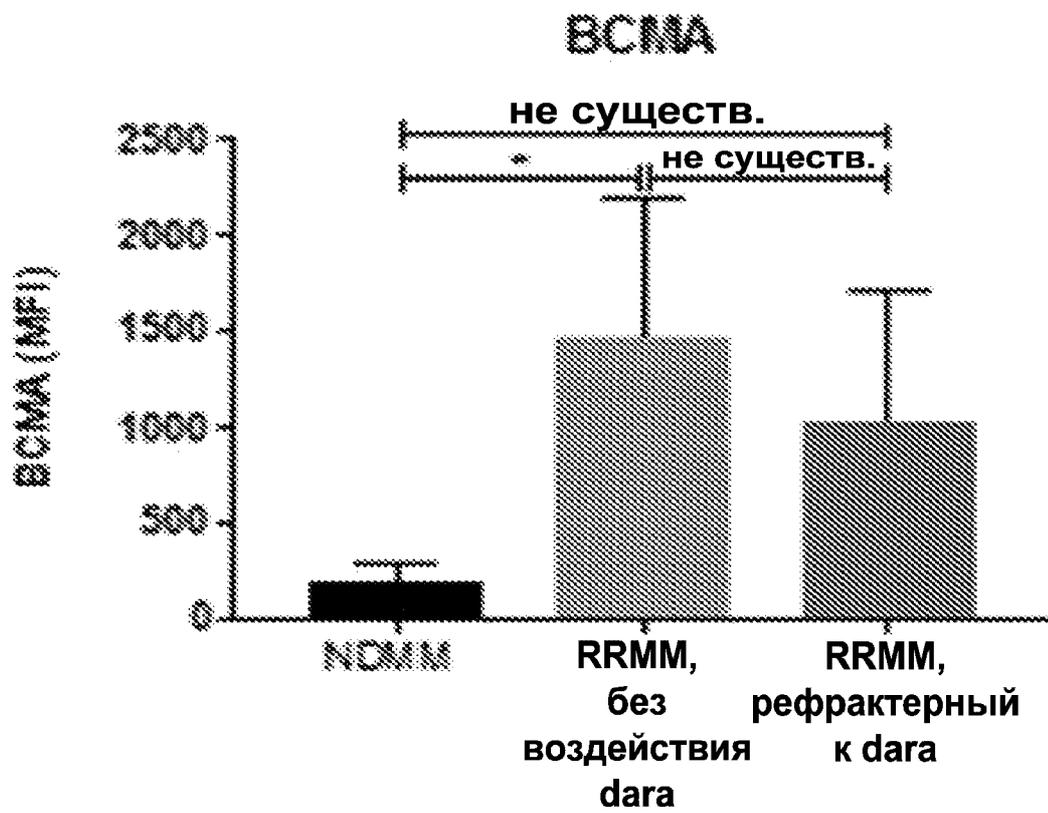
ФИГ. 19



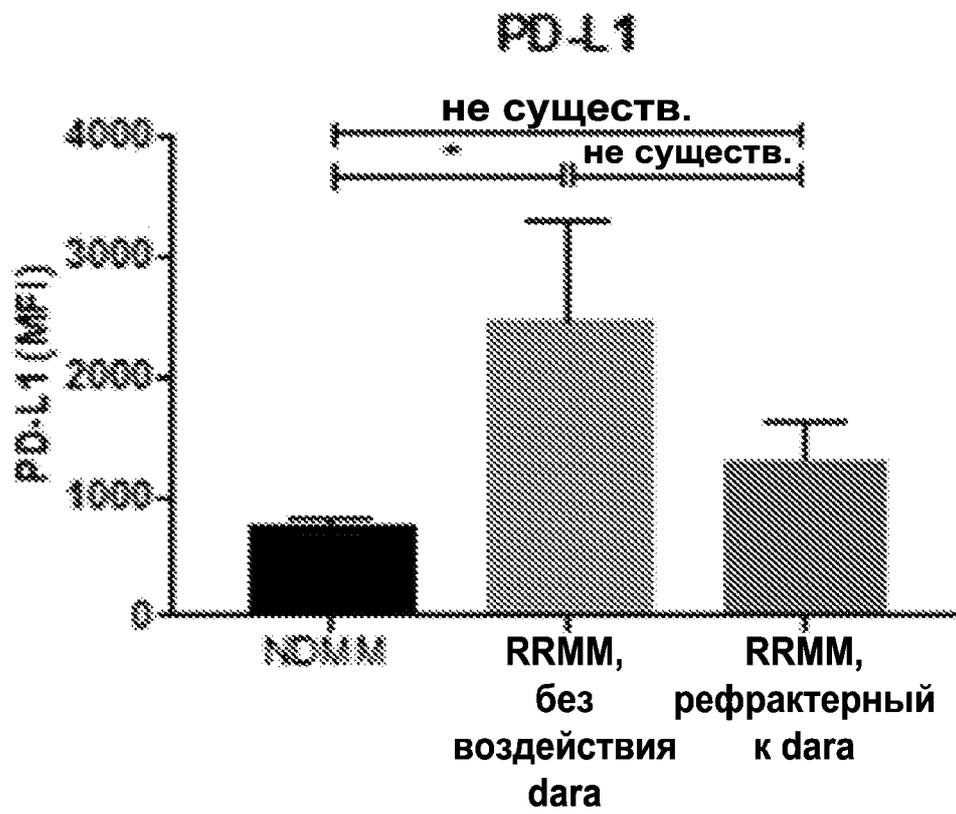
ФИГ. 20



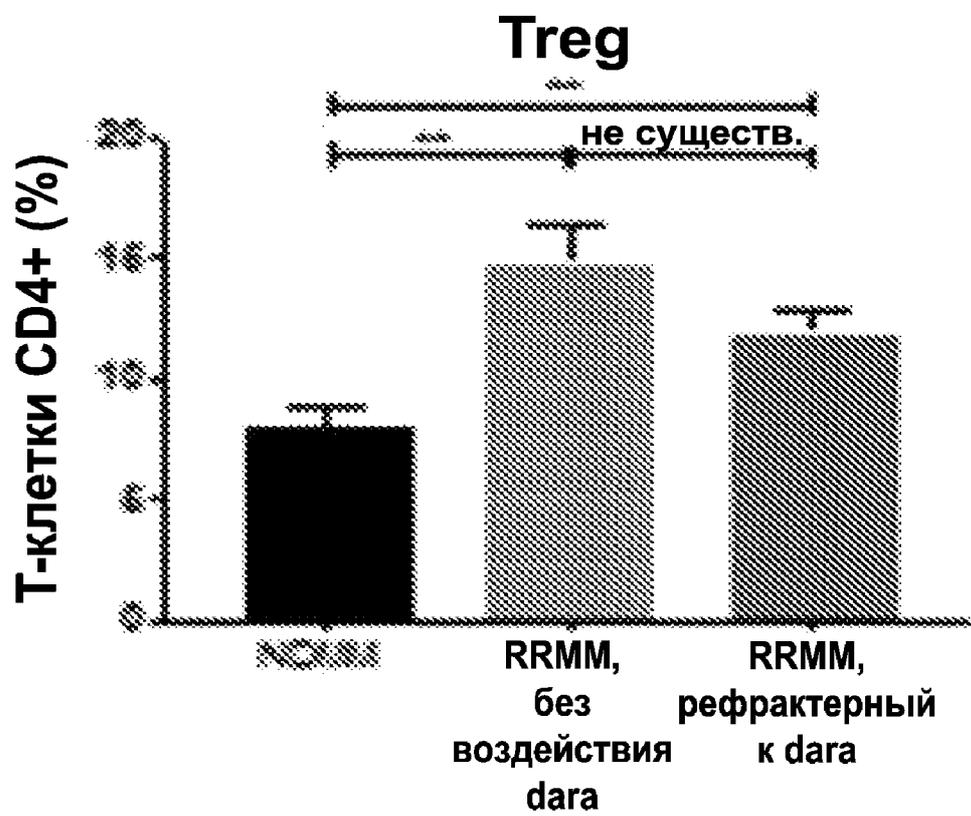
ФИГ. 21



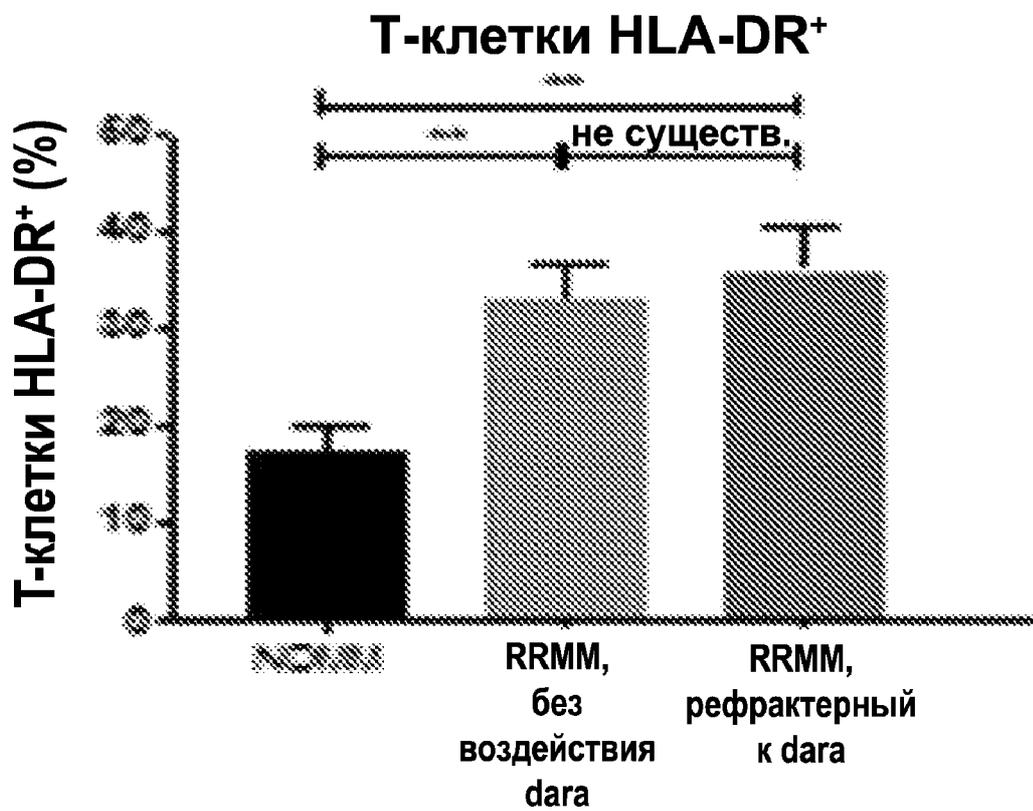
ФИГ. 22



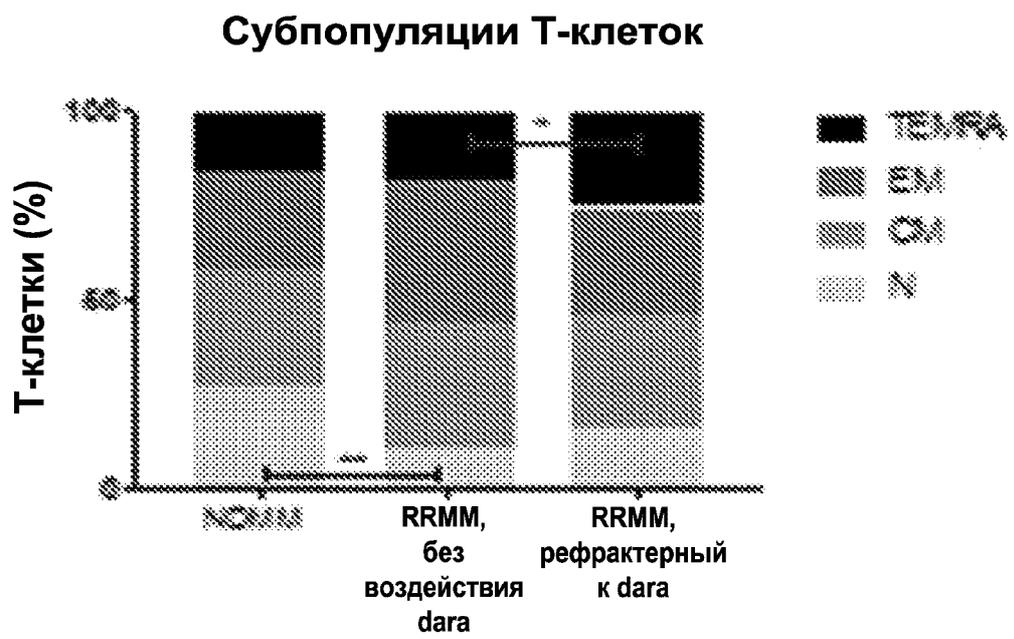
ФИГ. 23



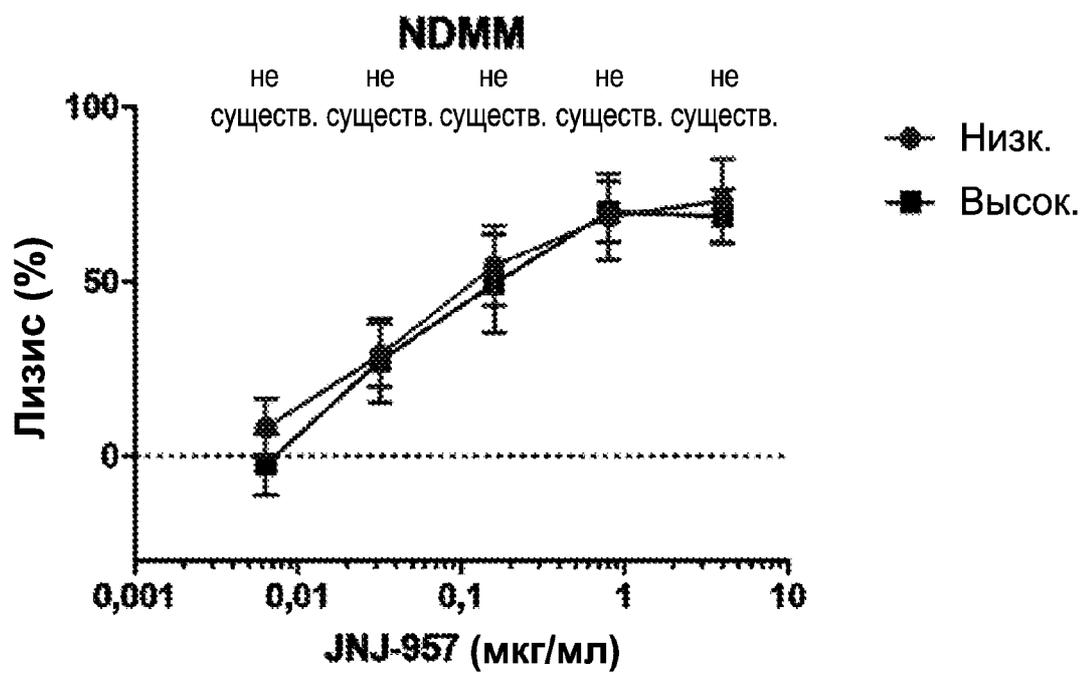
ФИГ. 24



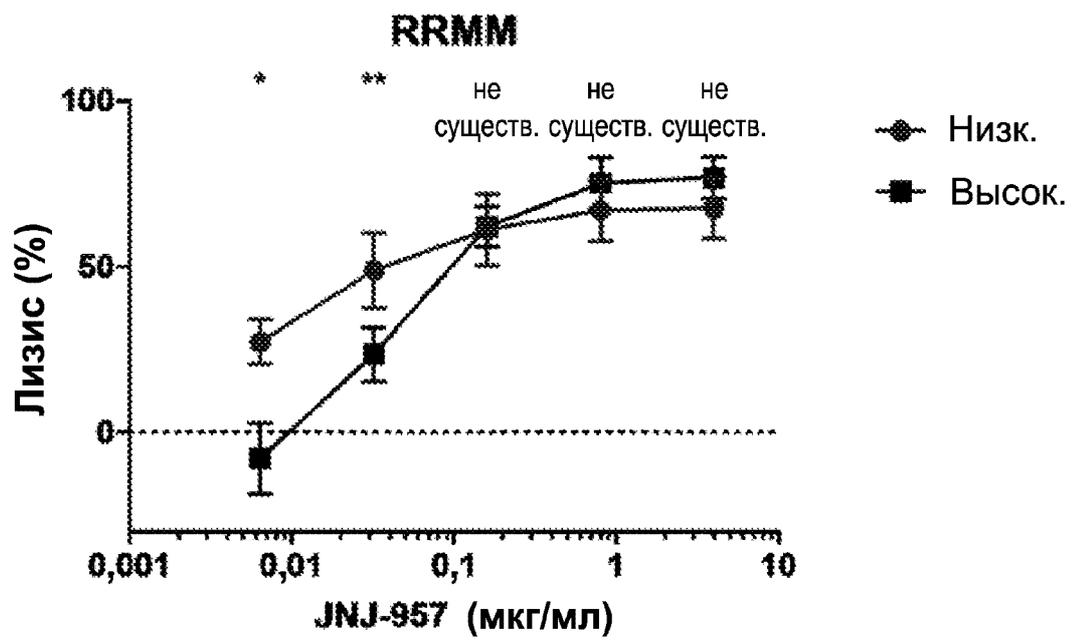
ФИГ. 25



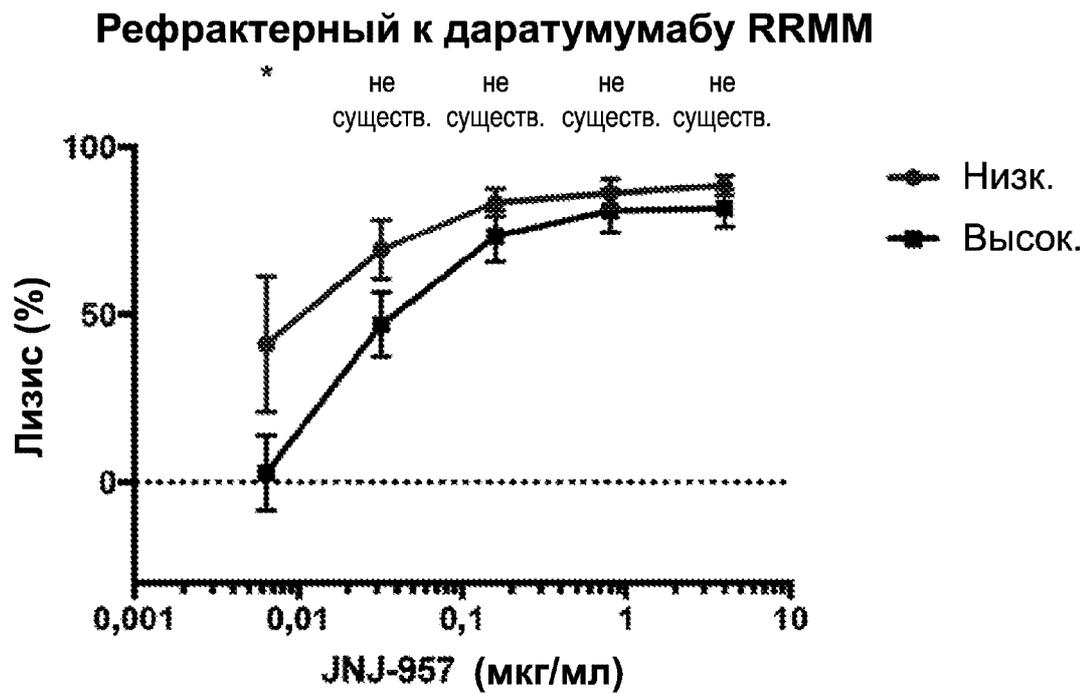
ФИГ. 26



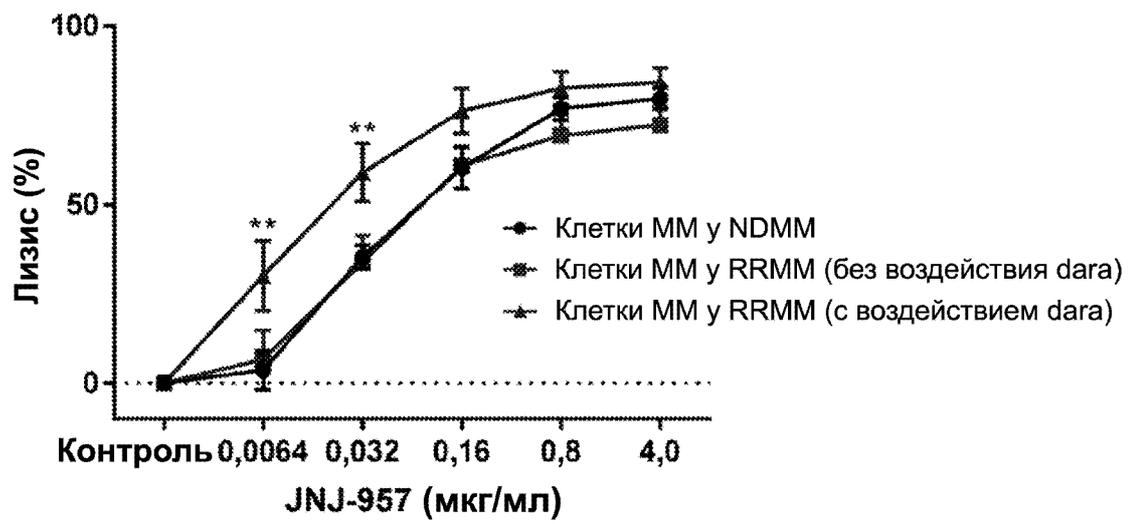
ФИГ. 27



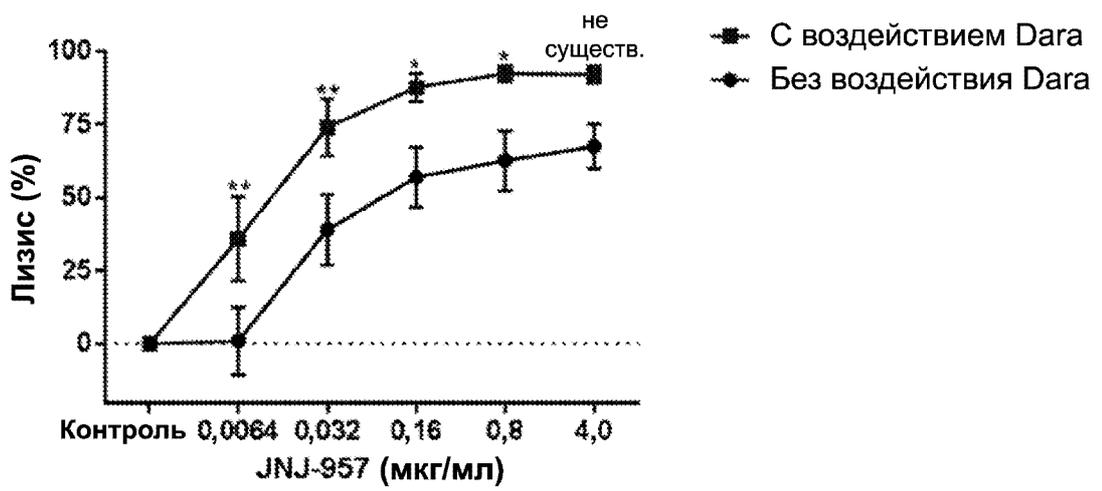
ФИГ. 28



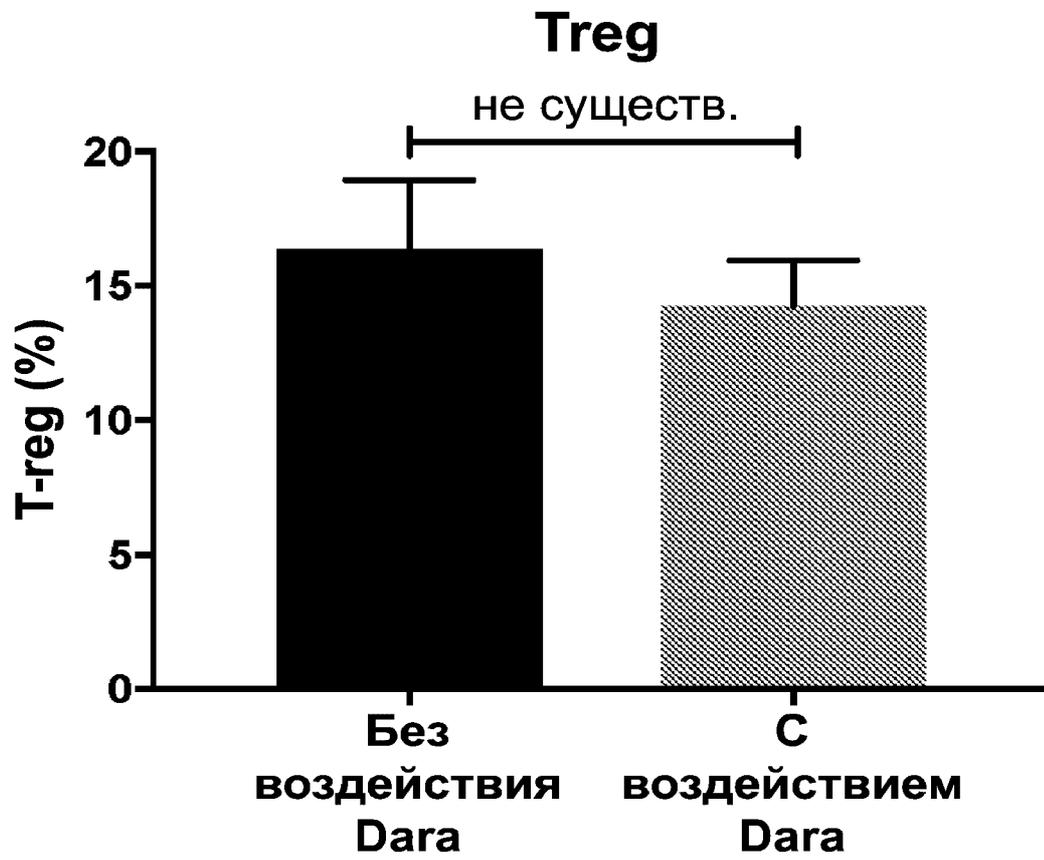
ФИГ. 29



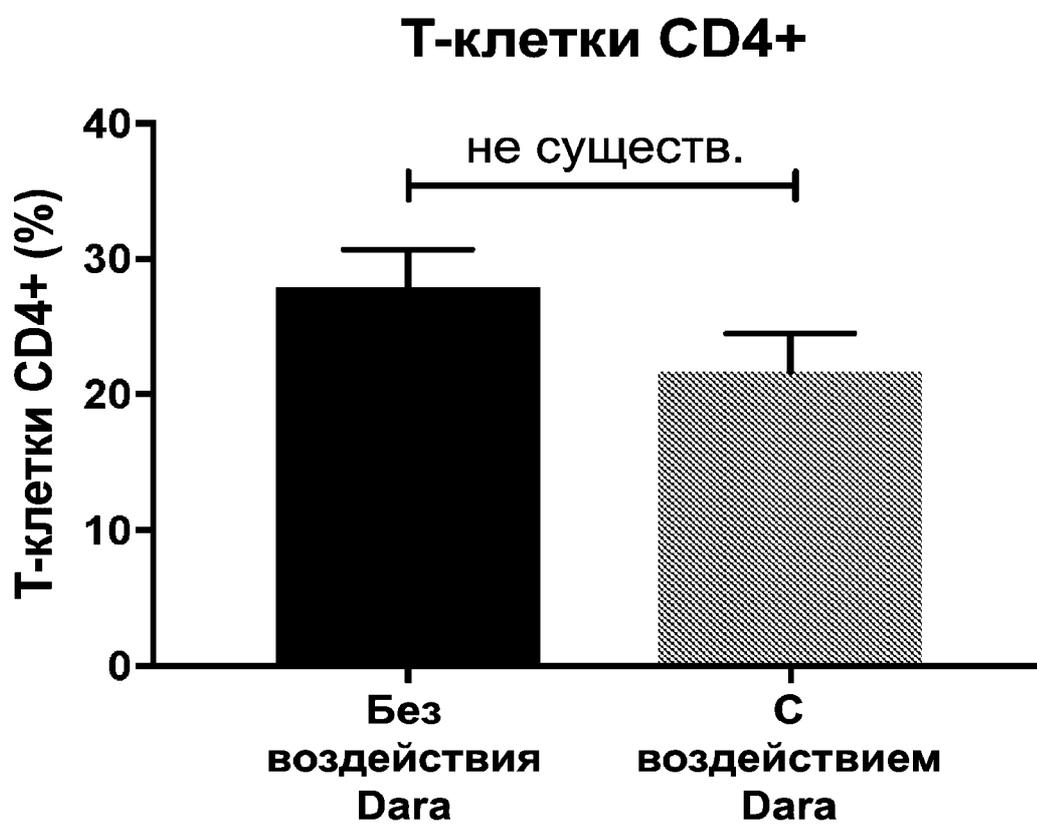
ФИГ. 30



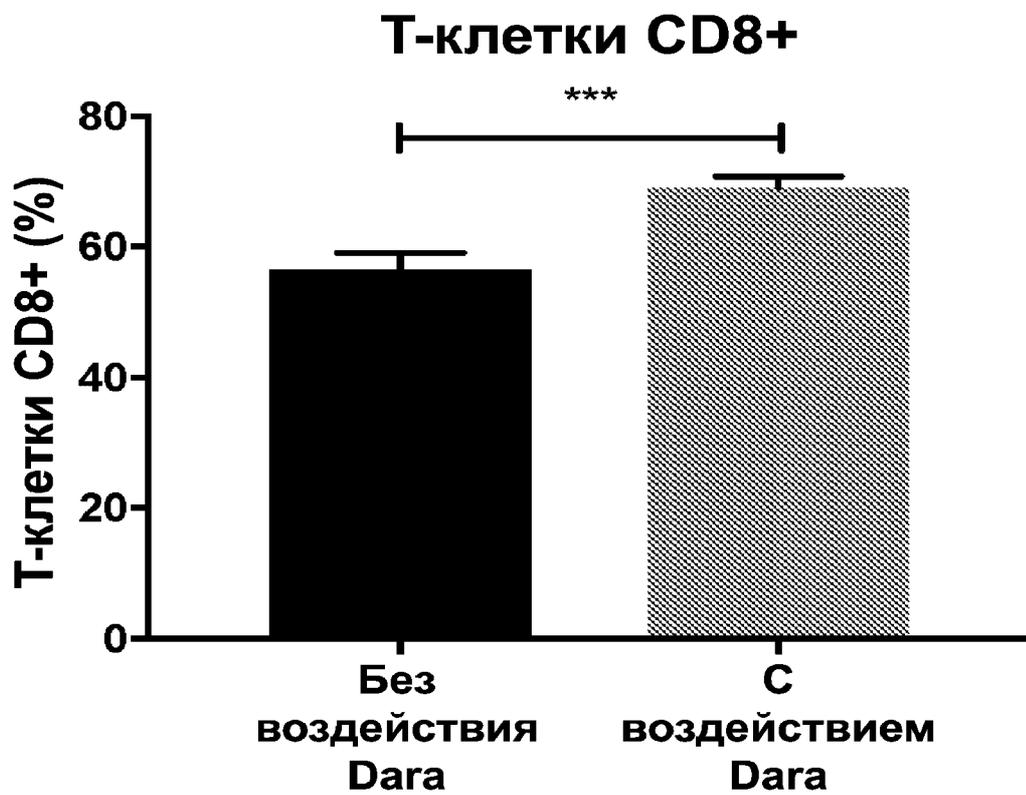
ФИГ. 31



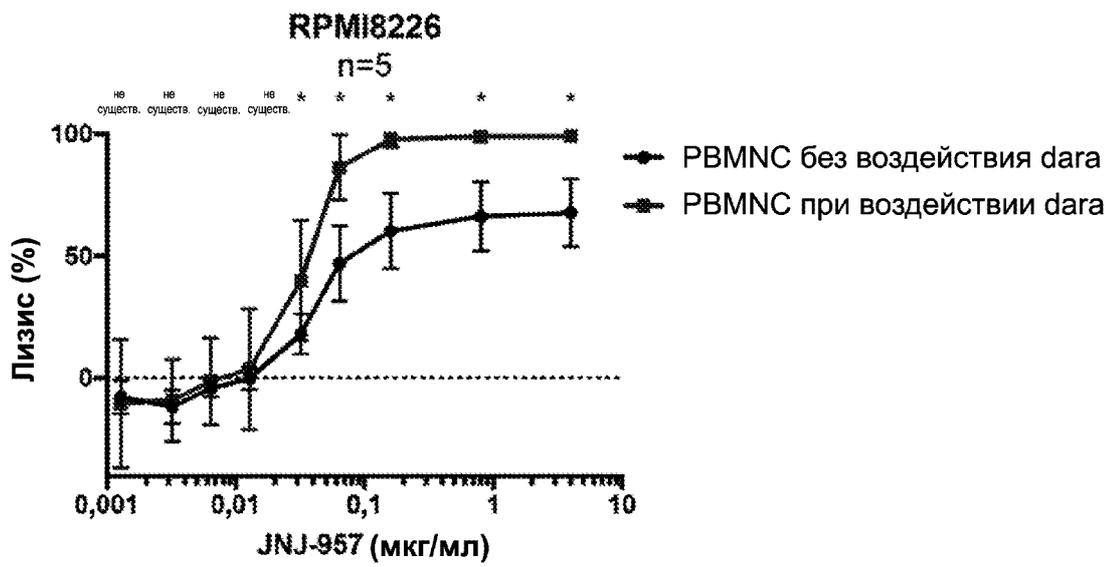
ФИГ. 32



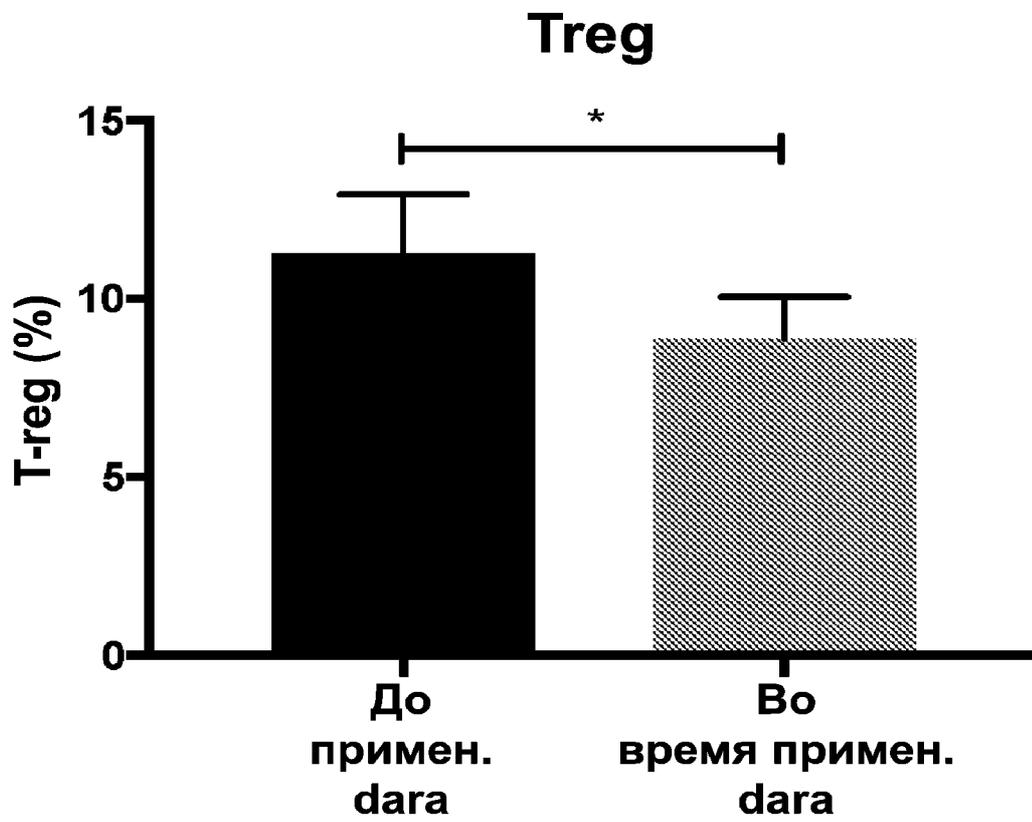
ФИГ. 33



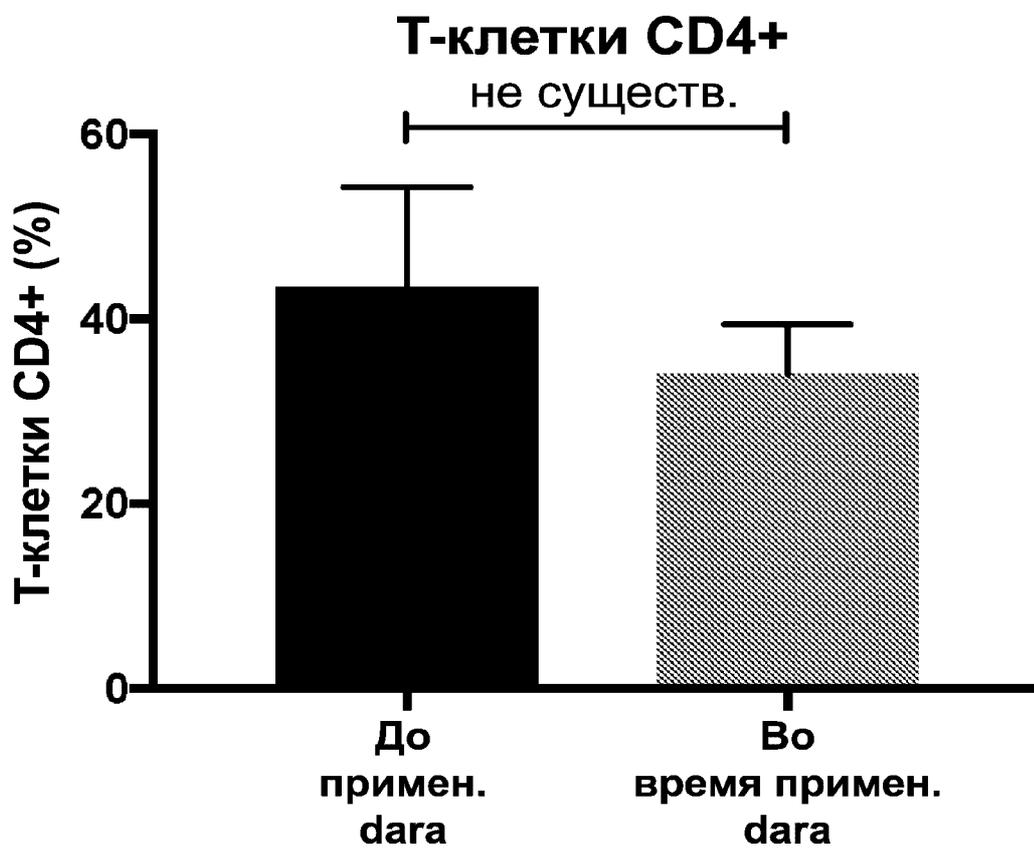
ФИГ. 34



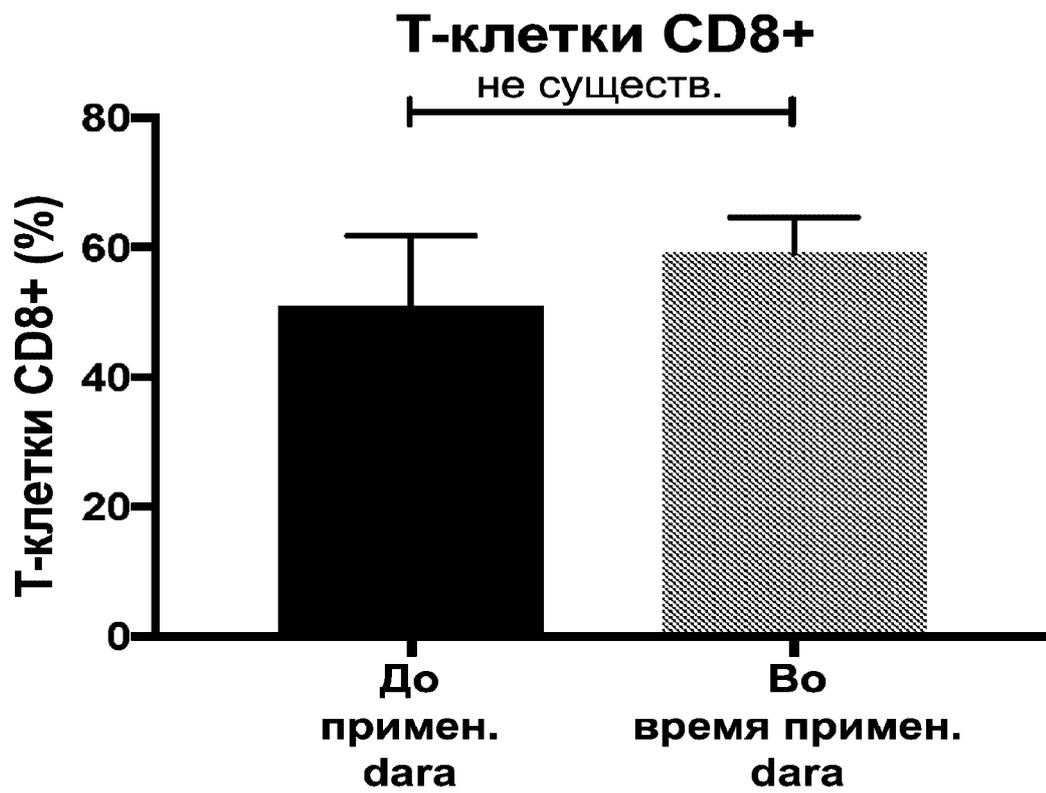
ФИГ. 35



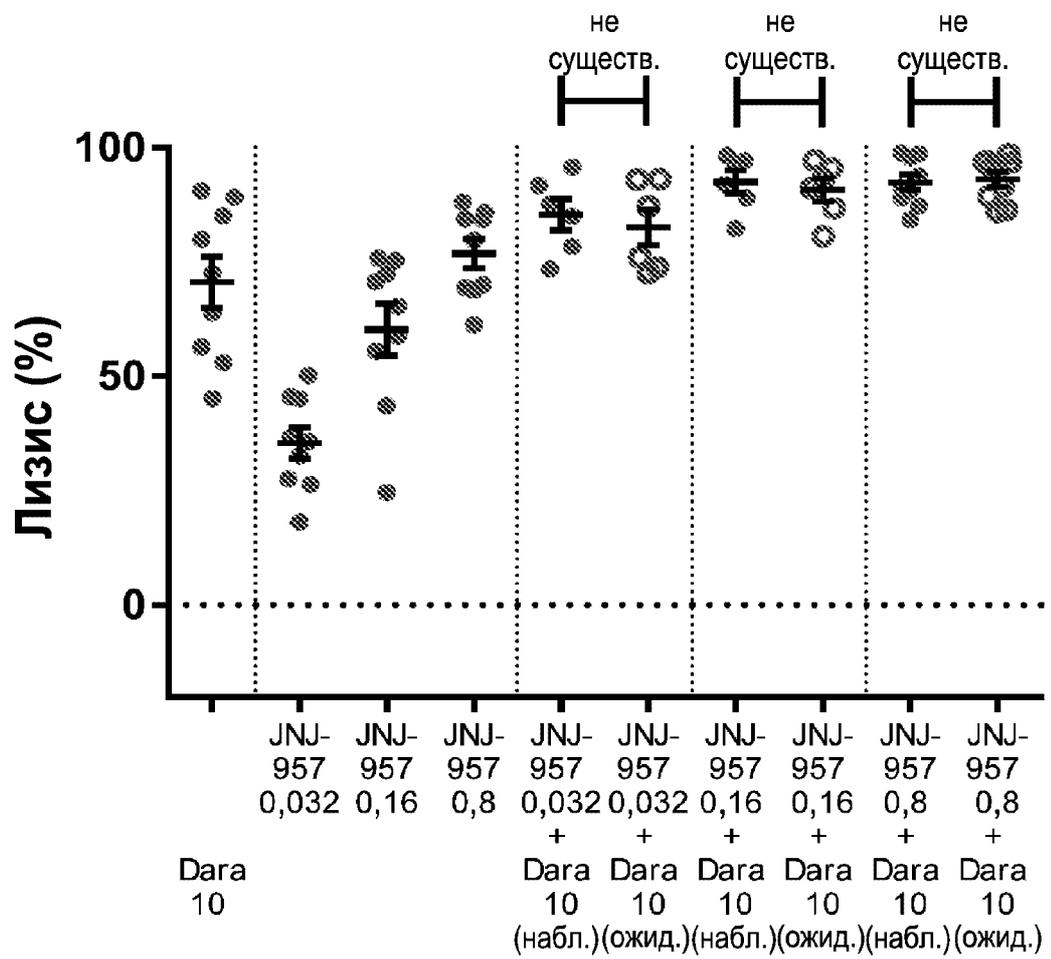
ФИГ. 36



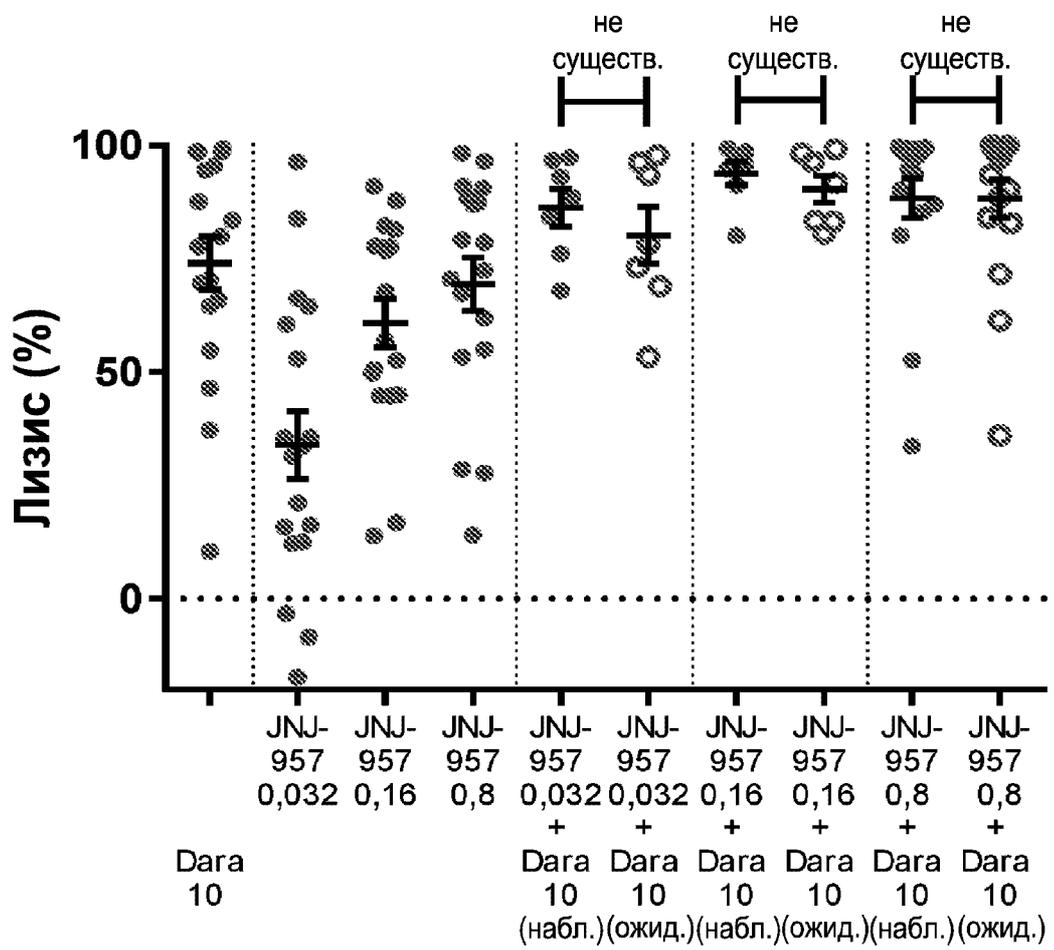
ФИГ. 37



ФИГ. 38

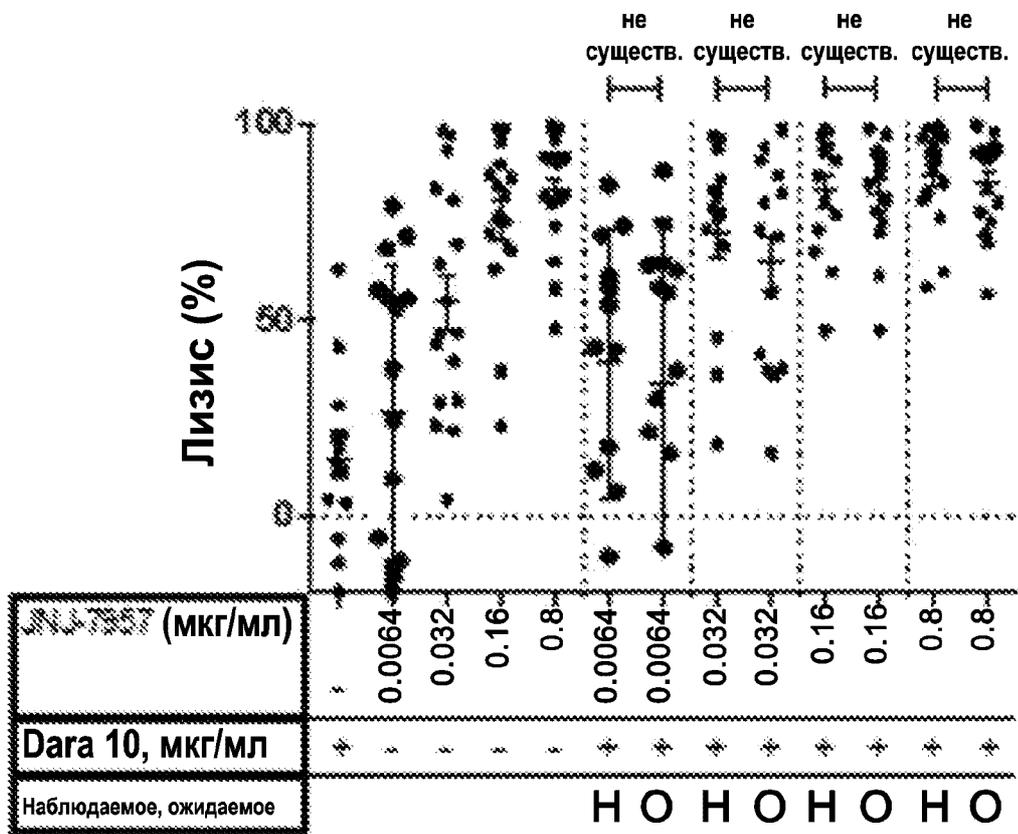


ФИГ. 39

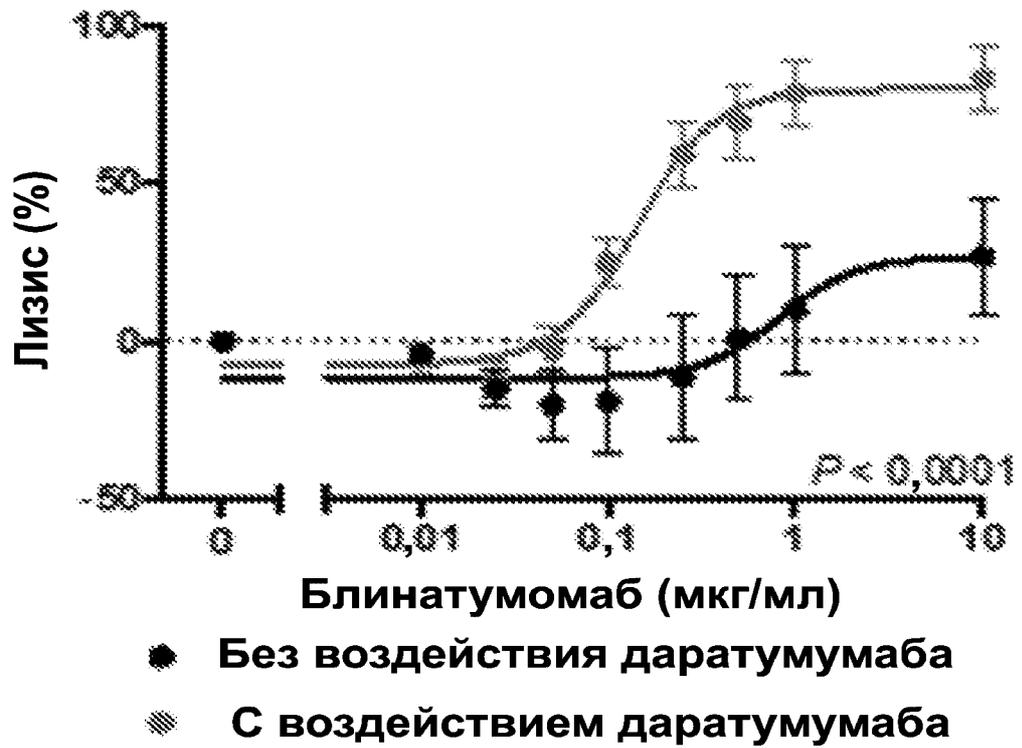


ФИГ. 40

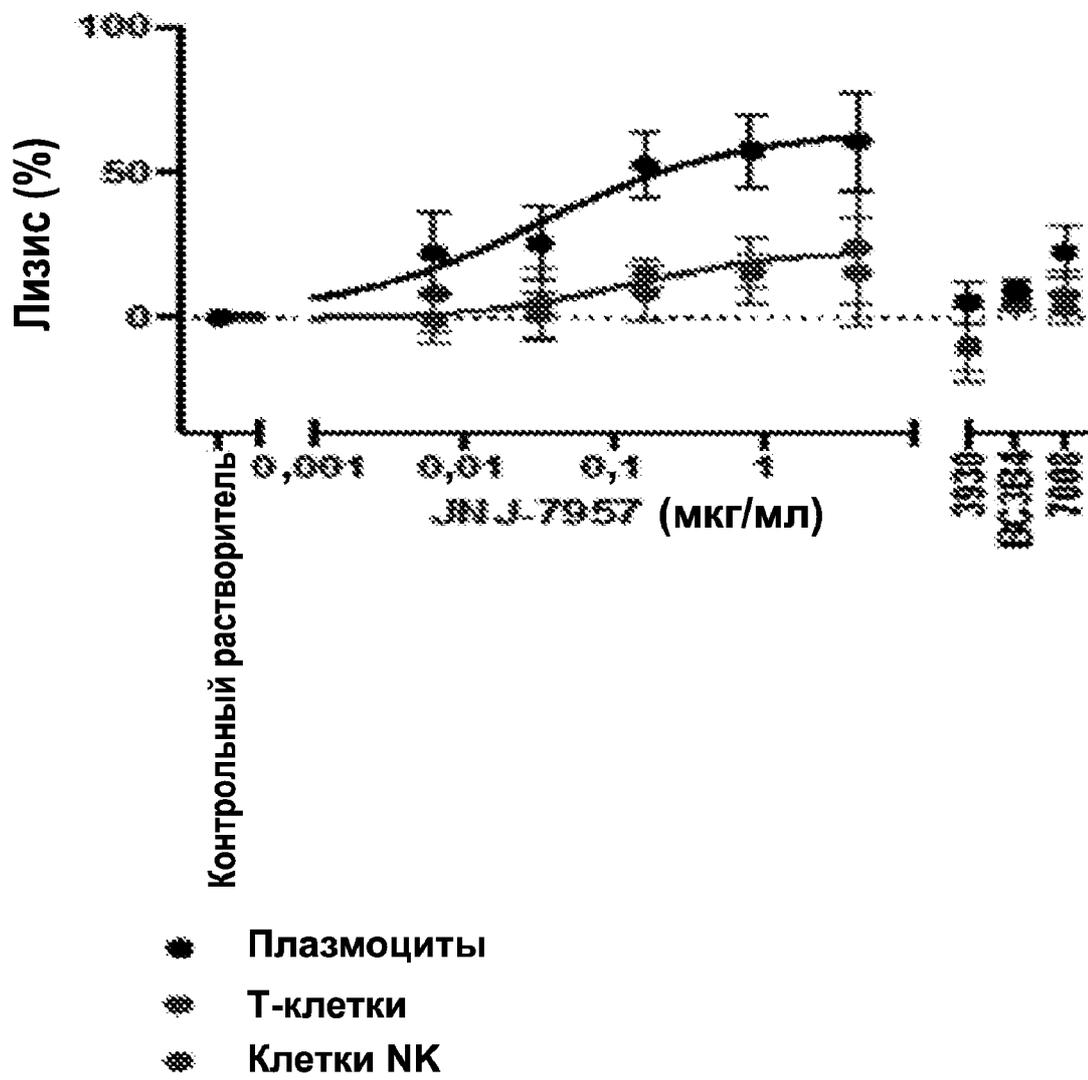
RRMM рефрактерный к даратумумабу



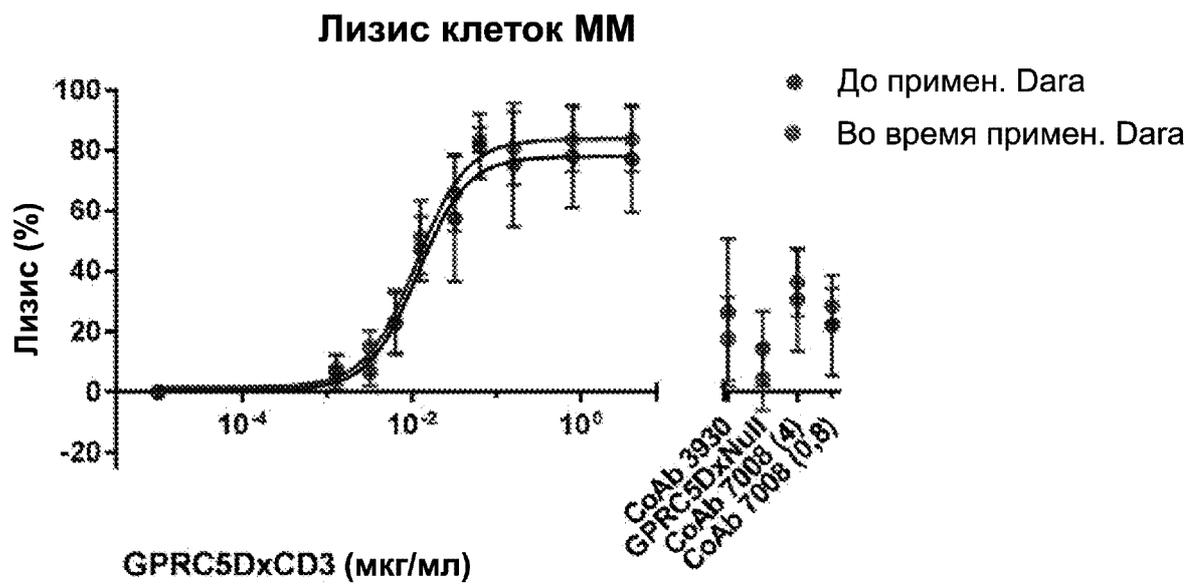
ФИГ. 41



ФИГ. 42

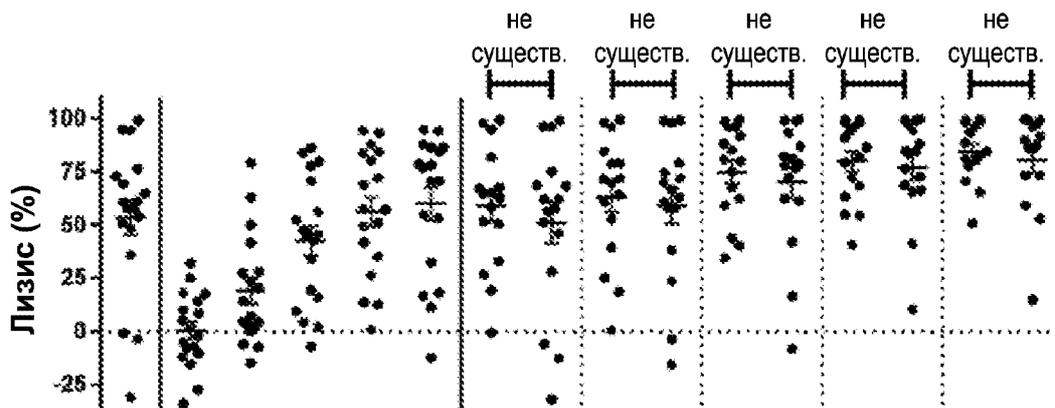


ФИГ. 43



ФИГ. 44

**Лизис первичных клеток ММ,
наблюдаемый в сравнении с ожидаемым (n = 16)**



JNJ-7564 мкг/мл		0,00128	0,0064	0,032	0,16	0,8	0,00128	0,00128	0,0064	0,0064	0,032	0,032	0,16	0,16	0,8	0,8
Dapa 0,1 мкг/мл	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Наблюдаемый/ожидаемый							Н	О	Н	О	Н	О	Н	О	Н	О