

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202092967** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2021.04.09

(22) Дата подачи заявки
2019.05.29

(51) Int. Cl. *A61K 47/68* (2017.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 38/18 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(54) **СХЕМЫ ПРИЕМА ИММУНОКОНЬЮГАТА АНТИТЕЛА ПРОТИВ CD37**

(31) **62/677,782**

(32) **2018.05.30**

(33) **US**

(86) **PCT/IB2019/054457**

(87) **WO 2019/229677 2019.12.05**

(71) Заявитель:
**ДЕБИОФАРМ ИНТЕРНЭШНЛ, С.А.
(CH)**

(72) Изобретатель:

**Рунтс Элизабет, Маккракен Найджел
(CH)**

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Предложены способы введения иммуноконъюгатов, связывающихся с CD37. Указанные способы включают введение иммуноконъюгата антитела против CD37, необязательно, в комбинации с терапевтическим средством на основе антитела против CD20, лицу, нуждающемуся в этом, например онкологическому пациенту, с использованием терапевтически эффективной схемы приема, что приводит к минимальным побочным эффектам.

202092967
A1

202092967

A1

СХЕМЫ ПРИЕМА ИММУНОКОНЬЮГАТА АНТИТЕЛА ПРОТИВ CD37

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001] Область техники в целом относится к способам введения иммуноконъюгатов антитела против CD37 (например, Debio 1562), например, в комбинации с лекарственным средством на основе антитела против CD20 (в частности, ритуксимабом), для лечения заболеваний, таких как, рак.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Рак является одной из ведущих причин смерти в развитых странах, причем только в США выявляют более одного миллиона человек с диагнозом «рак» и регистрируют 500000 смертельных случаев в год. В целом, согласно оценкам, более чем у 1 человека из 3 в течение жизни развивается та или иная форма рака. Неходжкинская лимфома (НХЛ) является одним из наиболее распространенных видов рака в США, где на нее приходится приблизительно 4% всех случаев рака. Антитело против CD20, ритуксимаб, оказывает значительное влияние на исход заболевания у пациента, однако пациенты могут демонстрировать первичную и вторичную устойчивость.

[0003] Антиген лейкоцитов CD37 ("CD37"), также известный как GP52-40, тетраспанин-26 или TSPAN26, экспрессируется на В-клетках от пре-В до периферических зрелых В-клеток, однако отсутствует на стадии конечной дифференцировки в плазматические клетки. (Link et al., 1987, J Pathol. 152:12-21). Антиген CD37 лишь на незначительном уровне экспрессируется на Т-клетках, миелоидных клетках и гранулоцитах (Schwartz-Albiez et al. 1988, J. Immunol., 140(3)905-914). В то же время CD37 также экспрессируется на злокачественных В-клетках, например, обнаруживаемых при неходжкинской лимфоме (НХЛ) и хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ) (Moore et al. 1986, J Immunol. 137(9):3013-8). Этот профиль экспрессии указывает на то, что CD37 представляет собой перспективную терапевтическую мишень при лечении В-клеточных злокачественных новообразований, и в настоящее время существует явная неудовлетворенная

медицинская потребность в разработке более эффективных терапевтических средств для лечения В-клеточных злокачественных новообразований.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] В настоящем изобретении предложены способы лечения рака у пациентов-людей с использованием иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562).

[0005] В некоторых вариантах реализации способ лечения рака у пациента-человека включает введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей иммуноконъюгат антитела против CD37 раз в неделю в рамках трехнедельного цикла, причем: а) 0,2 мг/кг иммуноконъюгата вводят в первую неделю, 0,2 мг/кг вводят во вторую неделю и 0,2 мг/кг вводят в третью неделю; б) 0,3 мг/кг иммуноконъюгата вводят в первую неделю, 0,3 мг/кг вводят во вторую неделю и 0,3 мг/кг вводят в третью неделю; в) 0,3 мг/кг иммуноконъюгата вводят в первую неделю, 0,3 мг/кг вводят во вторую неделю и 0,2 мг/кг вводят в третью неделю; г) 0,3 мг/кг иммуноконъюгата вводят в первую неделю, 0,2 мг/кг вводят во вторую неделю и 0,2 мг/кг вводят в третью неделю; д) 0,3 мг/кг иммуноконъюгата вводят в первую неделю, 0,2 мг/кг вводят во вторую неделю и 0,2 мг/кг вводят в третью неделю; е) 0,4 мг/кг иммуноконъюгата вводят в первую неделю, 0,3 мг/кг вводят во вторую неделю и 0,3 мг/кг вводят в третью неделю; ф) 0,4 мг/кг иммуноконъюгата вводят в первую неделю, 0,3 мг/кг вводят во вторую неделю и 0,2 мг/кг вводят в третью неделю; г) 0,4 мг/кг иммуноконъюгата вводят в первую неделю, 0,2 мг/кг вводят во вторую неделю и 0,2 мг/кг вводят в третью неделю; и) 0,5 мг/кг иммуноконъюгата вводят в первую неделю, 0,2 мг/кг вводят во вторую неделю и 0,2 мг/кг вводят в третью неделю; или ж) 0,6 мг/кг иммуноконъюгата вводят в первую неделю, 0,2 мг/кг вводят во вторую неделю и 0,2 мг/кг вводят в третью неделю; причем иммуноконъюгат содержит (i) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4, VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6, и VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7, и (ii) майтансиноид.

[0006] В некоторых вариантах реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10. В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит полную тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11. В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит полную легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:12. В некоторых вариантах реализации антитело содержит легкую цепь, содержащую ту же аминокислотную последовательность, что и легкая цепь, кодируемая плазмидой *phuCD37-3LC*, депонированной в АТСС под номером РТА-10722, и тяжелую цепь, содержащую ту же аминокислотную последовательность, что и тяжелая цепь, кодируемая *phuCD37-3HCv1.0*, депонированной в АТСС под номером РТА-10723.

[0007] В некоторых вариантах реализации майтансиноид представляет собой DM1. В некоторых вариантах реализации майтансиноид связан с антителом или антигенсвязывающим фрагментом посредством линкера SMCC.

[0008] В некоторых вариантах реализации антитело содержит полную тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11, и полную легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:12, майтансиноид представляет собой DM1, и DM1 связан с антителом посредством линкера SMCC.

[0009] В некоторых вариантах реализации иммуноконъюгат содержит 1-10 молекул майтансиноида на антитело.

[0010] В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере два иммуноконъюгата, и указанные иммуноконъюгаты содержат в среднем 3-4 молекулы майтансиноида на антитело. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере два иммуноконъюгата, и указанные иммуноконъюгаты содержат в среднем 3,5 молекулы майтансиноида на антитело.

[0011] В некоторых вариантах реализации иммуноконъюгат вводят в течение шести трехнедельных циклов.

- [0012] В некоторых вариантах реализации иммуноконъюгат вводят внутривенно.
- [0013] В некоторых вариантах реализации иммуноконъюгат вводят в комбинации с терапевтическим средством на основе антитела против CD20. В некоторых вариантах реализации терапевтическое средство на основе антитела против CD20 и иммуноконъюгат вводят в отдельных фармацевтических композициях.
- [0014] В некоторых вариантах реализации терапевтическое средство на основе антитела против CD20 является ритуксимабом. В некоторых вариантах реализации ритуксимаб вводят в дозе 375 мг/м². В некоторых вариантах реализации ритуксимаб вводят один раз в три недели. В некоторых вариантах реализации ритуксимаб вводят в первый день трехнедельного цикла. В некоторых вариантах реализации иммуноконъюгат и ритуксимаб вводят в один и тот же день. В некоторых вариантах реализации ритуксимаб вводят после введения иммуноконъюгата. В некоторых вариантах реализации ритуксимаб вводят в течение шести трехнедельных циклов. В некоторых вариантах реализации ритуксимаб вводят один раз в четыре недели (один месяц), один раз в два месяца или один раз в три месяца.
- [0015] В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере два иммуноконъюгата, и указанные иммуноконъюгаты содержат в среднем 3-4 молекулы майтансиноида на антитело, причем антитело содержит полноразмерную тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11, и полноразмерную легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:12, причем майтансиноид представляет собой DM1, и DM1 связан с антителом посредством линкера SMCC, причем иммуноконъюгат вводят в комбинации с 375 мг/м² ритуксимаба, вводимого один раз в три недели в первый день трехнедельного цикла после введения иммуноконъюгата.
- [0016] В некоторых вариантах реализации способы дополнительно включают введение кортикостероида пациенту. В некоторых вариантах реализации кортикостероид вводят до введения иммуноконъюгата. В некоторых вариантах реализации кортикостероид вводят за приблизительно 30-60 минут до введения иммуноконъюгата. В некоторых вариантах реализации иммуноконъюгат вводят внутривенно, а кортикостероид вводят незадолго до или после вливания. В некоторых вариантах реализации кортикостероид вводят после введения иммуноконъюгата. В некоторых вариантах реализации кортикостероид вводят через приблизительно один-

четыре дня после введения иммуноконъюгата. В некоторых вариантах реализации кортикостероид вводят на 2 и 3 сутки после введения иммуноконъюгата.

[0017] В некоторых вариантах реализации кортикостероид выбран из группы, состоящей из преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, беклометазона, бетаметазона, дексаметазона, флудрокортизона, гидрокортизона и триамцинолона. В некоторых вариантах реализации кортикостероид представляет собой дексаметазон.

[0018] В некоторых вариантах реализации способы дополнительно включают введение фактора роста пациенту. В некоторых вариантах реализации фактор роста выбран из группы, состоящей из гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКСФ), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМКСФ), макрофагального колониестимулирующего фактора (МКСФ), филграстима и пэгфилграстима. В некоторых вариантах реализации фактор роста представляет собой ГКСФ.

[0019] В некоторых вариантах реализации рак представляет собой В-клеточное злокачественное новообразование. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой лейкоз или лимфому. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой неходжкинскую лимфому (НХЛ). В некоторых вариантах реализации НХЛ представляет собой рецидивирующую НХЛ. В некоторых вариантах реализации НХЛ представляет собой рефрактерную НХЛ. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL). В некоторых вариантах реализации DLBCL представляет собой рецидивирующую DLBCL. В некоторых вариантах реализации DLBCL представляет собой рефрактерную DLBCL. В некоторых вариантах реализации рак выбран из группы, состоящей из рецидивирующей и/или рефрактерной DLBCL, фолликулярной лимфомы (FL), лимфомы из клеток маргинальной зоны/лимфоидной ткани слизистых оболочек (MZL/MALT) или лимфомы из клеток зоны мантии (MCL). В некоторых вариантах реализации рак выбран из группы, состоящей из лимфобластного лейкоза/лимфомы из предшественников В-клеток и зрелых В-клеточных новообразований, например, В-клеточного хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ)/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL), В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, лимфоплазмоцитарной лимфомы, лимфомы из клеток зоны мантии (MCL), фолликулярной лимфомы (FL), включая низкодифференцированную, высокодифференцированную FL и FL с промежуточной

степенью дифференцировки, лимфому из клеток центра кожного фолликула, В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны (типа MALT, узлового и селезеночного типа), волосатоклеточного лейкоза, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы Беркитта, плазмацитомы, плазмноклеточной миеломы, посттрансплантационного лимфопролиферативного расстройства, макроглобулинемии Вальденстрёма и анапластической крупноклеточной лимфомы (ALCL).

[0020] В некоторых вариантах реализации рак экспрессирует CD37.

[0021] В некоторых вариантах реализации еженедельное введение иммуноконъюгата антитела против CD37 поддерживает воздействие в течение трех недель. В некоторых вариантах реализации еженедельное введение иммуноконъюгата антитела против CD37 ограничивает нейтропению и/или другие побочные явления. В некоторых вариантах реализации еженедельное введение иммуноконъюгата антитела против CD37 продлевает синергический эффект с ритуксимабом по сравнению с введением иммуноконъюгата антитела против CD37 каждые три недели.

[0022] В некоторых вариантах реализации иммуноконъюгат антитела против CD37 вводят раз в неделю в течение по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти, по меньшей мере десяти, по меньшей мере одиннадцати или по меньшей мере двенадцати трехнедельных циклов. В некоторых вариантах реализации иммуноконъюгат антитела против CD37 вводят в дозе 0,7 мг/кг раз в три недели после по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти, по меньшей мере десяти, по меньшей мере одиннадцати или по меньшей мере двенадцати трехнедельных циклов еженедельного введения. В некоторых вариантах реализации иммуноконъюгат антитела против CD37 вводят в дозе 0,7 мг/кг раз в три недели после наблюдения полноценного ответа, частичного ответа или стабилизации заболевания после еженедельного введения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0023] На фигуре 1 показано моделирование концентраций Debio 1562 (“ADC”) в крови пациентов в результате введения трех еженедельных доз по 0,2 мг/кг в течение шести циклов по сравнению с введением 0,7 мг/кг раз в три недели в течение шести циклов (верхняя панель) или введения трех еженедельных доз по 0,3, 0,2 и 0,2 мг/кг, соответственно, в течение шести циклов по сравнению с введением 0,7 мг/кг раз в три недели в течение шести циклов (нижняя панель).

[0024] На фигуре 2 показано моделирование концентраций Debio 1562 (“ADC”) в крови пациентов в результате введения трех еженедельных доз по 0,3, 0,3 и 0,2 мг/кг, соответственно, в течение шести циклов по сравнению с введением 0,7 мг/кг раз в три недели в течение шести циклов (верхняя панель) или введения трех еженедельных доз по 0,3 мг/кг в течение шести циклов по сравнению с введением 0,7 мг/кг раз в три недели в течение шести циклов (нижняя панель).

[0025] На фигуре 3 показано моделирование концентраций Debio 1562 (“ADC”) в крови пациентов в результате введения трех еженедельных доз по 0,4, 0,2 и 0,2 мг/кг, соответственно, в течение шести циклов по сравнению с введением 0,7 мг/кг раз в три недели в течение шести циклов (верхняя панель) или введения трех еженедельных доз по 0,4, 0,3 и 0,2 мг/кг, соответственно, в течение шести циклов по сравнению с введением 0,7 мг/кг раз в три недели в течение шести циклов (нижняя панель).

[0026] На фигуре 4 показано моделирование концентраций Debio 1562 (“ADC”) в крови пациентов в результате введения трех еженедельных доз по 0,4, 0,3 и 0,3 мг/кг, соответственно, в течение шести циклов по сравнению с введением 0,7 мг/кг раз в три недели в течение шести циклов (верхняя панель) или введения трех еженедельных доз по 0,5, 0,2 и 0,2 мг/кг, соответственно, в течение шести циклов по сравнению с введением 0,7 мг/кг раз в три недели в течение шести циклов (нижняя панель).

[0027] На фигуре 5 показано моделирование концентраций Debio 1562 (“ADC”) в крови пациентов в результате введения трех еженедельных доз по 0,5, 0,3 и 0,2 мг/кг, соответственно, в течение шести циклов по сравнению с введением 0,7 мг/кг раз в три недели в течение шести циклов (верхняя панель) или введения трех еженедельных доз по 0,6, 0,2 и 0,2 мг/кг, соответственно, в течение шести циклов по сравнению с введением 0,7 мг/кг раз в три недели в течение шести циклов (нижняя панель).

[0028] На фигуре 6 показаны фармакокинетические параметры, отражающие воздействие Debio 1562 на пациентов в когорте А (Q3W - схема введения раз в 3 недели) и в когорте В (QW – схема еженедельного введения в течение 3 недель). $ППК_{цикл}$ = площадь под кривой в течение 3-недельного цикла; $C_{посл}$ = последняя концентрация, измеренная в течение цикла до следующего введения Debio 1562; $C_{макс}$ = максимальная концентрация, наблюдаемая в течение цикла; N представляет собой количество наблюдений, используемое для построения ящичковой диаграммы - для каждого субъекта могли наблюдать несколько значений. На ящичковых диаграммах представлено медианное значение и 25-й – 75-й процентиля.

[0029] На фигуре 7 показан процент занятости рецептора (RO) CD37 на CD3+ Т-клетках, измеренный в когорте А (Q3W) и в когорте В (QW).

[0030] На фигуре 8 показаны категориальные графики наилучшего общего ответа (BOR) и общей процентной доли пациентов с объективным ответом (ORR) в соответствии с классификацией 2014 Lugano при схеме Q3W (когорта А, светло-серые) и когорте QW (когорта В, темно-серые). На левой панели показаны данные в виде количества пациентов на категорию. На правой панели представлены данные в виде процентной доли пациентов в каждой категории по сравнению с общим количеством оцениваемых пациентов в соответствующей когорте. Этот график основан на данных 10 пациентов в когорте А и 6 пациентов в когорте В.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0031] В настоящем изобретении предложены новые схемы приема иммуноконъюгатов, связывающих CD37.

I. Определения

[0032] Для лучшего понимания настоящего изобретения ниже приведены определения ряда терминов и фраз.

[0033] В настоящем документе термин "CD37" относится к любому нативному CD37, если не указано иное. CD37 также относится к GP52-40, антигену лейкоцитов CD37 и тетраспанину-26. Термин "CD37" включает "полноразмерный" непротессированный CD37, а также любую форму CD37, образованную в результате процессинга в клетке. Данный термин также охватывает естественные варианты CD37,

например, сплайс-варианты, аллельные варианты и изоформы. Полипептиды CD37, описанные в настоящем документе, можно выделить из различных источников, например, тканей человека или другого источника, или изготовить с помощью рекомбинантных способов или способов синтеза.

[0034] В настоящем документе термин «CD20» относится к любому нативному полипептиду CD20, если не указано иное. CD20 также относится к 1 члену подсемейства А белков, содержащих трансмембранные 4-домены (MS4A1), антигену В1 поверхности В-лимфоцитов и лейкоцитарному поверхностному антигену Leu-16. Термин «CD20» включает "полноразмерный" непроцессированный полипептид CD20, а также любую изоформу полипептида CD20, образованную в результате процессинга в клетке. Данный термин также охватывает естественные варианты полипептида CD20, например, кодируемые сплайс-вариантами и аллельными вариантами. Полипептиды CD20, описанные в настоящем документе, можно выделить из различных источников, например, тканей человека или другого источника, или изготовить с помощью рекомбинантных способов или способов синтеза. При конкретном указании термин "CD20" можно использовать по отношению к нуклеиновой кислоте, кодирующей белок CD20.

[0035] Термин "антитело" означает молекулу иммуноглобулина, распознающую и специфически связывающуюся с мишенью, например, белком, полипептидом, пептидом, углеводом, полинуклеотидом, липидом или комбинацией вышеуказанных соединений за счет по меньшей мере одного сайта распознавания антигена в пределах варибельной области молекулы иммуноглобулина. В настоящем документе термин «антитело» охватывает интактные поликлональные антитела, интактные моноклональные антитела, химерные антитела, гуманизированные антитела, гибридные белки, содержащие антитело, и любую другую молекулу иммуноглобулина, при условии, что антитела обладают желательной биологической активностью. Антитело может относиться к любому из пяти основных классов иммуноглобулинов: IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, или их подклассам (изотипам) (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2), основываясь на типе константных доменов их тяжелых цепей, называемых альфа, дельта, эpsilon, гамма и мю, соответственно. Различные классы иммуноглобулинов обладают различными и хорошо известными субъединичными структурами и трехмерными конфигурациями. Антитела могут быть свободными или

конъюгированными с другими молекулами, например, токсинами, радиоизотопами и т.д.

[0036] Термин «фрагмент антитела» относится к части интактного антитела. «Антигенсвязывающий фрагмент», «антигенсвязывающий домен» или «антигенсвязывающая область» относятся к фрагменту интактного антитела, связывающемуся с антигеном. Антигенсвязывающий фрагмент может содержать области интактного антитела, распознающие антиген (например, области, определяющие комплементарность (CDR)). Примеры антигенсвязывающих фрагментов антител включают Fab-, Fab'-, F(ab')₂- и Fv-фрагменты, линейные антитела и одноцепочечные антитела, но не ограничиваются ими. Антигенсвязывающий фрагмент антитела можно получить из антитела животного любого вида, например, грызунов (например, мыши, крысы или хомяка) и человека, или получить искусственно.

[0037] Термин "антитело против CD37" или «антитело, связывающееся с CD37» относится к антителу, способному связывать CD37 с достаточным сродством, так что указанное антитело можно использовать в качестве диагностического и / или терапевтического агента при адресном воздействии на CD37. Степень связывания антитела против CD37 с неспецифическим белком, не являющимся CD37, может составлять менее приблизительно 10% связывания антитела с CD37, согласно, например, радиоиммуноанализу (РИА). В некоторых вариантах реализации антитело, связывающееся с CD37, обладает константой диссоциации (K_d) ≤ 1 мкМ, ≤ 100 нМ, ≤ 10 нМ, 1 нМ \leq или $\leq 0,1$ нМ. Аналогичным образом, термин "антитело против CD20" или «антитело, связывающееся с CD20» относится к антителу, способному связывать CD20 с достаточным сродством, так что указанное антитело можно использовать в качестве диагностического и / или терапевтического агента при адресном воздействии на CD20. Степень связывания антитела против CD20 с неспецифическим белком, не являющимся CD20, может составлять менее приблизительно 10% связывания антитела с CD20, согласно, например, радиоиммуноанализу (РИА). В некоторых вариантах реализации антитело, связывающееся с CD20, обладает константой диссоциации (K_d) ≤ 1 мкМ, ≤ 100 нМ, ≤ 10 нМ, 1 нМ \leq или $\leq 0,1$ нМ.

[0038] «Моноклональное антитело» относится к гомогенной популяции антител, участвующей в высокоспецифичном распознавании и связывании одиночной антигенной детерминанты, или эпитопа. Указанное является отличием от

поликлональных антител, которые обычно включают различные антитела, направленные против различных антигенных детерминант. Термин «моноклональное» антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включает как интактные и полноразмерные моноклональные антитела, так и фрагменты антител (например, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv), одноцепочечные (scFv) мутанты, гибридные белки, включающие фрагмент антитела, и любую другую модифицированную иммуноглобулиновую молекулу, включающую сайт распознавания антигена. Кроме того, «моноклональное» антитело относится к таким антителам, полученным любыми способами, включая гибридому, фаговый отбор, рекомбинантную экспрессию и трансгенных животных.

[0039] В настоящем документе термины «вариабельная область» или «вариабельный домен» используются взаимозаменяемо и распространены в данной области техники. Вариабельная область обычно относится к фрагменту антитела, в общем случае, к фрагменту легкой или тяжелой цепи, обычно к N-концевым приблизительно 110-120 аминокислотам или 110-125 аминокислотам в зрелой тяжелой цепи и приблизительно 90-115 аминокислотам в зрелой легкой цепи, последовательность которых в значительной степени различается у различных антител и которые используются при связывании и обуславливают специфичность конкретного антитела к конкретному антигену. Вариабельность последовательности сосредоточена в этих областях, называемых областями, определяющими комплементарность (CDR), в то время как более консервативные области в вариабельном домене называются каркасными областями. Безотносительно к теоретическим представлениям или конкретным механизмам, считается, что CDR легкой и тяжелой цепей в первую очередь отвечают за взаимодействие и специфичность антитела к антигену. В некоторых вариантах реализации вариабельная область представляет собой вариабельную область человека. В некоторых вариантах реализации вариабельная содержит CDR грызуна или мыши и каркасные области (FR) человека. В конкретных вариантах реализации вариабельная область представляет собой вариабельную область примата (например, примата, не являющегося человеком). В некоторых вариантах реализации вариабельная область содержит CDR грызуна или мыши и каркасные области (FR) примата (например, примата, не являющегося человеком).

[0040] Термины “VL” и “VL-домен” используются взаимозаменяемо и относятся к вариабельной области легкой цепи антитела.

- [0041] Термины “VH” и “VH-домен” используются взаимозаменяемо и относятся к вариабельной области тяжелой цепи антитела.
- [0042] Систему нумерации Кабата обычно используют при упоминании остатка вариабельного домена (приблизительно остатки 1-107 легкой цепи и остатки 1-113 тяжелой цепи) (например, Kabat et al., Sequences of Immunological Interest. 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)).
- [0043] Нумерация положений аминокислот по Кабату относится к системе нумерации, используемой для вариабельных доменов тяжелой цепи или вариабельных доменов легкой цепи антител в публикации Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991). При использовании этой системы нумерации реальная линейная аминокислотная последовательность может содержать меньшее количество аминокислот или дополнительные аминокислоты, соответствующие укорачиванию или inserции в FR или CDR вариабельного домена. Например, вариабельный домен тяжелой цепи может включать единичную аминокислотную inserцию (остаток 52a по Кабату) после остатка 52 H2 и внедренные остатки (например, остатки 82a, 82b и 82c и т.д. по Кабату) после остатка 82 FR тяжелой цепи. Нумерацию остатков по Кабату можно определить для данного антитела путем его выравнивания по областям гомологии последовательности этого антитела со "стандартной" последовательностью, пронумерованной по Кабату. Chothia вместо этого указывает на расположение структурных петель (Chothia and Lesk J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)). Конец петли Chothia CDR-H1 при нумерации с использованием нумерации по Кабату располагается между H32 и H34 в зависимости от длины петли (это происходит потому, что схема нумерации по Кабату помещает inserции в положения H35A и H35B; если и 35A, и 35B отсутствуют, петля заканчивается в положении 32; если присутствует только 35A, петля заканчивается в положении 33; если присутствуют и 35A, и 35B, петля заканчивается в положении 34). Гипервариабельные участки AbM представляют собой компромисс между CDR по Кабату и структурными петлями по Chothia, и используются программным обеспечением для моделирования антител AbM от Oxford Molecular.

Петля	Kabat	AbM	Chothia
LI	L24-L34	L24-L34	L24-L34

L2	L50-L56	L50-L56	L50-L56
L3	L89-L97	L89-L97	L89-L97
H1	H31-H35B	H26-H35B	H26-H32..34 (Нумерация по Кабату)
H1	H31-H35	H26-H35	H26-H32 (Нумерация по Chothia)
H2	H50-H65	H50-H58	H52-H56
H3	H95-H102	H95-H102	H95-H102

[0044] В настоящем документе термины «константная область» или «константный домен» используются взаимозаменяемо в значении, распространенном в данной области техники. Константная область представляет собой фрагмент антитела, например, С-концевой фрагмент легкой и/или тяжелой цепи, непосредственно не вовлеченный в связывание антитела с антигеном, который может обладать различными эффекторными функциями, например, взаимодействует с Fc-рецептором. Константная область молекулы иммуноглобулина обычно обладает более консервативной аминокислотной последовательностью по сравнению с переменным доменом иммуноглобулина. В некоторых аспектах антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержит константную область или ее фрагмент, достаточный для антитело-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (ADCC).

[0045] В настоящем документе термин “тяжелая цепь” при использовании по отношению к антителу может относиться к ее любому отдельному типу, например, альфа (α), дельта (δ), эпсилон (ϵ), гамма (γ) и мю (μ), на основании аминокислотной последовательности константного домена, которые образуют IgA, IgD, IgE, IgG и IgM-классы антител, соответственно, включая подклассы IgG, например, IgG₁, IgG₂, IgG₃ и IgG₄. Аминокислотные последовательности тяжелой цепи хорошо известны в данной области техники. В конкретных вариантах реализации тяжелая цепь представляет собой тяжелую цепь человека.

[0046] В настоящем документе термин “легкая цепь” при использовании по отношению к антителу может относиться к ее любому отдельному типу, например, каппа (κ) или лямбда (λ), на основании аминокислотной последовательности константных доменов. Аминокислотные последовательности легкой цепи хорошо известны в данной области техники. В конкретных вариантах реализации легкая цепь представляет собой легкую цепь человека.

[0047] Термин «химерные» антитела или их антигенсвязывающие фрагменты относятся к антителам или их антигенсвязывающим фрагментам, аминокислотная последовательность которых получена из двух или более видов животных. Как правило, переменная область как легких, так и тяжелых цепей соответствует переменной области антител или их антигенсвязывающих фрагментов, полученных из одного вида млекопитающих (например, мыши, крысы, кролика и т.д.) с желательной специфичностью, сродством и функциональными возможностями, в то время как константные области гомологичны последовательностям в антителах или их антигенсвязывающих фрагментах, полученных из другого вида (обычно человека), чтобы избежать стимуляции иммунного ответа у этого вида.

[0048] Термин «гуманизованное» антитело или его антигенсвязывающий фрагмент относится к формам антител или антигенсвязывающих фрагментов нечеловеческого происхождения (например, мыши), являющимся специфичными иммуноглобулиновыми цепями, химерными иммуноглобулинами или их фрагментами, содержащими минимальные последовательности нечеловеческого происхождения (например, мыши). Как правило, гуманизованные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты являются иммуноглобулинами человека, в которых остатки гипервариабельных областей (CDR) замещены остатками CDR видов, не являющихся человеком (например, мыши, крысы, кролика, хомяка), обладающими желательной специфичностью, сродством и функциональными возможностями («трансплантация CDR») (Jones et al., Nature 321:522-525 (1986); Riechmann et al., Nature 332:323-327 (1988); Verhoeven et al., Science 239:1534-1536 (1988)). В некоторых вариантах реализации остатки каркасной области (FR) Fv иммуноглобулина человека замещены соответствующими остатками антитела или фрагмента вида, не являющегося человеком, обладающего желательной специфичностью, сродством и функциональными возможностями. Гуманизованное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент можно дополнительно модифицировать путем замены дополнительных остатков в каркасной области Fv и/или в пределах замещенных остатков нечеловеческого происхождения с целью улучшения и оптимизации специфичности, сродства и/или функциональных возможностей антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В общем случае гуманизованное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат практически все из по меньшей мере одного, а обычно - двух или трех переменных доменов, содержащих все или практически все

CDR-области, соответствующие аналогичным областям иммуноглобулина нечеловеческого происхождения, в то время как все или практически все FR-области соответствуют консенсусной последовательности иммуноглобулина человека. Гуманизированное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент также может содержать по меньшей мере фрагмент константной области или домена иммуноглобулина (Fc), обычно иммуноглобулина человека. Примеры способов, использованных для получения гуманизированных антител, описаны в патенте США 5225539; Roguska et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 91(3):969-973 (1994) и Roguska et al., Protein Eng. 9(10):895-904 (1996). В некоторых вариантах реализации «гуманизированное антитело» является антителом с модифицированной поверхностью.

[0049] Термин «антитело человека» или его антигенсвязывающий фрагмент означает антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий аминокислотную последовательность, происходящую от генного локуса иммуноглобулина человека, причем такое антитело или антигенсвязывающий фрагмент получены с использованием любой методики, известной в данной области техники. Данное определение антитела человека или его антигенсвязывающего фрагмента включает интактные или полноразмерные антитела и их фрагменты.

[0050] В настоящем документе термин «биоаналог» относится к биологическому лекарственному средству, характеризующемуся высоким сходством с другим биологическим лекарственным средством с точки зрения структуры, биологической активности и профиля эффективности, безопасности и иммуногенности.

[0051] "Сродство связывания" в общем случае относится к силе суммы нековалентных взаимодействий между одиночным сайтом связывания молекулы (например, антитела) и ее партнера по связыванию (например, антигена). Если не указано иное, в настоящем документе "сродство связывания" относится к присущему молекуле сродству связывания, отражающему взаимодействие между членами пары связывающихся компонентов (например, антителом и антигеном) при их соотношении 1:1. Сродство молекулы X к ее партнеру Y в целом можно выразить константой диссоциации (Kd). Сродство можно измерить с помощью общепринятых в данной области техники способов, включая способы, описанные в настоящем документе. Антитела с низким сродством в общем случае связывают антиген медленнее и имеют склонность к более легкой диссоциации, в то время как антитела с высоким сродством в общем случае связывают антиген быстрее и имеют склонность к более длительному

времени связывания. В данной области техники известны различные способы измерения сродства связывания, любой из которых можно использовать для целей настоящего изобретения

[0052] Термин "или лучше", используемый в настоящем документе по отношению к сродству связывания, относится к более прочному связыванию молекулы и ее партнера по связыванию. Термин "или лучше", используемый в настоящем документе по отношению к более прочному связыванию, представлен более низким численным значением K_d . Например, если антитело обладает сродством к антигену, равным "0,6 нМ или лучше", то сродство указанного антитела к антигену составляет $< 0,6$ нМ, т.е. 0,59 нМ, 0,58 нМ, 0,57 нМ и т.д., или любое значение менее 0,6 нМ.

[0053] Под термином "специфически связывается" обычно подразумевают, что антитело связывается с эпитопом через его антигенсвязывающий домен, и что указанное связывание влечет за собой некоторую комплементарность между антигенсвязывающим доменом и эпитопом. Согласно указанному определению, говорят, что антитело "специфически связывается" с эпитопом, если оно связывается с указанным эпитопом через свой антигенсвязывающий домен легче, чем в случае связывания со случайным, неспецифическим эпитопом. Термин "специфичность" используется в настоящем документе для оценки относительного сродства, с которым определенное антитело связывается с определенным эпитопом. Например, можно считать, что антитело "А" обладает более высокой специфичностью к данному эпитопу, чем антитело "В", или можно сказать, что антитело "А" связывается с эпитопом "С" с более высокой специфичностью, чем с родственным эпитопом "D".

[0054] Под термином "преимущественно связывается", подразумевают, что антитело специфически связывается с эпитопом более легко, чем с родственным, сходным, гомологичным или аналогичным эпитопом. Таким образом, антитело, которое "преимущественно связывается" с данным эпитопом, должно связываться с указанным эпитопом с большей вероятностью, чем с родственным эпитопом, даже если такое антитело может перекрестно реагировать с родственным эпитопом.

[0055] Полипептид, антитело, полинуклеотид, вектор, клетка или композиция, являющиеся "выделенными", являются полипептидом, антителом, полинуклеотидом, вектором, клеткой или композицией, находящимися в форме, не встречающейся в природе. Выделенные полипептиды, антитела, полинуклеотиды, векторы, клетки или композиции включают компоненты, очищенные до такой степени, что они более не

находятся в форме, в которой они встречаются в природе. В некоторых вариантах реализации выделенное антитело, полинуклеотид, вектор, клетка или композиция являются по существу чистыми.

[0056] В настоящем документе термин "по существу чистый" относится к материалу, который является по меньшей мере на 50% чистым (т.е. не содержащим загрязнений), по меньшей мере на 60% чистым, по меньшей мере на 70% чистым, по меньшей мере на 80% чистым, по меньшей мере на 90% чистым, по меньшей мере на 95% чистым, по меньшей мере на 98% чистым, или по меньшей мере на 99% чистым.

[0057] Термин "иммуноконъюгат" или "конъюгат" в настоящем документе относится к соединению или его производному, связанному с агентом, связывающимся с клеткой (например, антителом против CD37 или его фрагментом), и определяется общей формулой: C-L-A, где C = цитотоксин, L = линкер, а A = антитело или фрагмент антитела против CD37. Иммуноконъюгаты также могут определяться общей формулой в обратном порядке: A-L-C.

[0058] Термин "Debio 1562" относится к иммуноконъюгату, описанному в настоящем документе, содержащему антитело huCD37-3 (содержащее CDR, представленные SEQ ID NO:2-7, VH SEQ ID NO:8 и VL SEQ ID NO:10), линкер SMCC и майтансиноид DM1. Он также известен как наратуксимаб эмтансин и ранее был известен как IMG529.

[0059] "Линкер" является любой химической группой, способной присоединять соединение, как правило, лекарственное средство, например, майтансиноид, к агенту, связывающемуся с клеткой, например, антителу против CD37 или его фрагменту посредством стабильной ковалентной связи. Линкеры могут быть восприимчивы к или практически устойчивы к кислотному гидролизу, фотогидролизу, пептидазному гидролизу, эстеразному гидролизу и расщеплению дисульфидной связи в условиях, при которых указанное соединение или антитело остается активным. Подходящие линкеры хорошо известны в данной области техники и включают, например, дисульфидные группы, тиоэфирные группы, кислотно-лабильные группы, фотоллабильные группы, пептидазо-лабильные группы и эстеразо-лабильные группы. Линкеры также включают заряженные линкеры и их гидрофильные формы, как описано выше и известно в данной области техники.

[0060] Термины "рак" и "раковый" относятся к или описывают физиологическое состояние у млекопитающих, при котором популяция клеток характеризуется

неконтролируемым ростом. Примеры рака включают карциному, лимфому, бластому, саркому и лейкоз, но не ограничиваются ими. "Опухоль" и "новообразование" относятся к одной или более клеток, возникающих в результате избыточного роста или пролиферации клеток, как доброкачественных (нераковых), так и злокачественных (раковых), включая предраковые поражения. Примеры «рака» или заболеваний, «образующих опухоль», которые можно лечить и/или предотвращать, включают В-клеточные лимфомы, включая НХЛ, лимфобластный лейкоз/лимфому из предшественников В-клеток и зрелые В-клеточные новообразования, например, В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ)/мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмочитарную лимфому, лимфому из клеток зоны мантии (MCL), фолликулярную лимфому (FL), включая низкодифференцированную, высокодифференцированную FL и FL с промежуточной степенью дифференцировки, лимфому из клеток центра кожного фолликула, В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны (типа MALT, узлового и селезеночного типа), волосатоклеточный лейкоз, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, лимфому Беркитта, плазмацитому, плазматическую миелому, посттрансплантационное лимфопролиферативное расстройство, макроглобулинемию Вальденстрёма и анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL).

[0061] Термины "раковая клетка", "опухолевая клетка" и их грамматические эквиваленты относятся к общей популяции клеток, происходящих из опухоли или предракового поражения, включая как неонкогенные клетки, которые составляют большую часть популяции опухолевых клеток, так и онкогенные стволовые клетки (раковые стволовые клетки). В настоящем документе термин "опухолевая клетка" заменяют на термин "не образующая опухолей", когда речь идет лишь об опухолевых клетках, не способных к дифференцировке, для различения указанных опухолевых клеток и раковых стволовых клеток.

[0062] Термин "субъект" относится к любому животному (например, млекопитающему), включая, но не ограничиваясь, людей, приматов, не являющихся людьми, грызунов и т.п., которое должно быть реципиентом определенного лечения. Как правило, термины "субъект" и "пациент" в настоящем документе используются взаимозаменяемо по отношению к субъекту-человеку.

[0063] Введение "в комбинации с" одним или более дополнительным терапевтическим агентом включает одновременное (совместное) и последовательное введение в любом порядке.

[0064] Термин "фармацевтический состав" относится к препарату, который находится в такой форме, чтобы обеспечить эффективную биологическую активность активного ингредиента, и не содержит дополнительных компонентов, являющихся неприемлемо токсичными для субъекта, которому должна быть введена композиция. Состав может быть стерильным.

[0065] "Эффективное количество" антитела или иммуноконъюгата в настоящем документе означает количество, достаточное для осуществления специально оговоренных целей. "Эффективное количество" можно определить эмпирически и в рабочем порядке, в зависимости от поставленной цели.

[0066] Термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству антитела или другого лекарственного средства для эффективного "лечения" заболевания или расстройства у субъекта или млекопитающего. В случае рака терапевтически эффективное количество лекарственного средства может снизить количество раковых клеток; уменьшить размер опухоли или опухолевую нагрузку; подавить (т.е. до некоторой степени замедлить, а в некоторых вариантах реализации - остановить) инфильтрацию раковых клеток в периферические органы; подавить (т.е. до некоторой степени замедлить, а в некоторых вариантах реализации - остановить) метастазирование опухоли; до некоторой степени подавить рост опухоли; до некоторой степени облегчить один или более из симптомов, ассоциированных с раком; и/или привести к благоприятной реакции, например, увеличить выживаемость без прогрессирования (PFS), выживаемость без заболевания (DFS) или общую выживаемость (OS), частоту полноценного ответа (CR), частичного ответа (PR), или, в некоторых вариантах реализации, стабилизации заболевания (SD), уменьшить частоту прогрессирования заболевания (PD), снижения времени до прогрессирования (TTP), или любой комбинации вышеуказанного. См. определение термина "лечение", приведенное в настоящем документе. В тех случаях, когда лекарственное средство может предотвращать рост и/или уничтожать существующие раковые клетки, оно может быть цитостатическим и/или цитотоксическим. "Профилактически эффективное количество" относится к количеству, эффективному в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения желательного профилактического результата.

Поскольку профилактическую дозу используют для субъектов, находящихся до или на ранней стадии заболевания, обычно, но не обязательно, профилактически эффективное количество меньше терапевтически эффективного количества.

[0067] Термин «благоприятно реагирует» обычно относится к вызыванию благоприятного состояния у субъекта. По отношению к лечению рака данный термин относится к обеспечению терапевтического эффекта у субъекта. Положительные терапевтические эффекты при раке можно измерить различными способами (см. W.A. Weber, J. Nucl. Med. 50:1S-10S (2009)). Например, для оценки терапевтической эффективности противоракового терапевтического средства можно применять подавление роста опухоли, экспрессию молекулярного маркера, экспрессию сывороточного маркера и методики молекулярной визуализации. Благоприятную реакцию можно оценить в клинике, например, по увеличению выживаемости без прогрессирования (PFS), выживаемости без заболевания (DFS) или общей выживаемости (OS), частоты полноценного ответа (CR), частичного ответа (PR) или, в некоторых вариантах реализации, стабилизации заболевания (SD), снижения частоты прогрессирования заболевания (PD), снижения времени до прогрессирования (TTP), или любой комбинации вышеперечисленного.

[0068] PFS, DFS, DoR и OS можно измерять по стандартам, заданным Национальным институтом рака США и Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для утверждения новых лекарственных средств. См. Johnson et al, (2003) J. Clin. Oncol. 21(7):1404-1411.

[0069] "Выживаемость без прогрессирования" (PFS) относится ко времени от регистрации до прогрессирования заболевания или смерти. PFS обычно характеризуют с использованием способа Каплана-Мейера. В общем случае выживаемость без прогрессирования относится к ситуации, когда пациент продолжает жить без ухудшения онкологического заболевания.

[0070] "Время до прогрессированием опухоли" (TTP) определяют как время от регистрации до прогрессирования заболевания. TTP обычно измеряют с использованием критериев RECIST 1.1.

[0071] "Полноценный ответ" или "полноценная ремиссия" или "CR" указывают на исчезновение всех признаков опухоли или рака в ответ на лечение. Это не всегда означает излечение рака. Например, размер патологических лимфатических узлов (являющихся или не являющихся мишенями) должен уменьшиться по короткой оси до

< 10 мм. Полноценный ответ в солидных опухолях обычно измеряют с использованием критериев RECIST 1.1. Eisenhauer, E.A., Eur. J. Cancer, 45: 228-47 (2009). Полноценный ответ при НХЛ обычно измеряют с использованием классификации Lugano. Cheson, B.D et al., J Clin Oncol., 32: 3059–3067 (2014). Можно применять другие критерии реакции опухоли, соответствующие показанию.

[0072] "Частичный ответ" или "PR" относится к уменьшению размера или объема одной или более из опухолей или очагов, или к распространению рака в организме в ответ на лечение. Eisenhauer, E.A., Eur. J. Cancer, 45: 228-47 (2009). Cheson, B.D et al., J Clin Oncol., 32: 3059–3067 (2014).

[0073] "Стабилизация заболевания" или "SD" относится к заболеванию без прогрессирования или рецидивов. При стабильном заболевании (SD) отсутствует как значимое уменьшение размеров опухоли, соответствующее частичному ответу, так и значимое увеличение размеров опухоли, соответствующее прогрессированию заболевания, по сравнению с наименьшей суммой диаметров, зарегистрированной в процессе исследования. Eisenhauer, E.A., Eur. J. Cancer, 45: 228-47 (2009). Cheson, B.D et al., J Clin Oncol., 32: 3059–3067 (2014).

[0074] «Прогрессирующее заболевание» или «PD» относится к появлению одного или более новых очагов или опухолей и/или однозначному прогрессированию существующих неспецифических очагов и/или по меньшей мере 20% увеличению суммы диаметров очагов-мишеней по сравнению с наименьшей суммой, зарегистрированной в ходе исследования (включая исходную сумму, если она является наименьшей в ходе исследования). Помимо относительного 20% увеличения, должно произойти абсолютное увеличение суммы на по меньшей мере 5 мм (примечание: появление одного или нескольких новых очагов также считается прогрессированием). Eisenhauer, E.A., Eur. J. Cancer, 45: 228-47 (2009). Cheson, B.D et al., J Clin Oncol., 32: 3059–3067 (2014).

[0075] "Выживаемость без заболевания" (DFS) относится к периоду во время и после лечения, в течение которого у пациента отсутствует заболевание.

[0076] "Продолжительность ответа" (DoR) относится ко времени от раннего ответа (PR или более выраженного) до прогрессирования заболевания или смерти.

[0077] «Общая выживаемость» (OS) относится к периоду от регистрации пациента до даты смерти или даты последней информации о том, что пациент жив. OS включает увеличение ожидаемой продолжительности жизни по сравнению с наивными или не

получавшими лечения индивидами или пациентами. Общая выживаемость относится к ситуации, когда пациент остается в живых в течение заданного времени, например, одного года, пяти лет и т.д., например, с момента рандомизации или лечения.

[0078] Термин "сверхэкспрессия" CD37 в конкретной опухоли, ткани или образце клеток относится к CD37 (полипептиду CD37 или нуклеиновой кислоте, кодирующей такой полипептид), присутствующему в концентрации, превышающей таковую в ткани или клетках того же типа или происхождения, не пораженных заболеванием. Такая сверхэкспрессия может быть вызвана, например, мутацией, амплификацией, повышенной транскрипцией или повышенной трансляцией гена.

[0079] Такие термины, как "лечение", или "обработка", или "лечить", или "облегчение", или "облегчить" относятся к терапевтическим мерам, которые лечат, замедляют, снижают выраженность симптомов и / или останавливают прогрессирование диагностированного патологического состояния или расстройства. Таким образом, лица, нуждающиеся в лечении, включают лиц, у которых уже диагностировано заболевание или есть подозрение на его наличие. В некоторых вариантах реализации субъекта успешно "лечат" от рака в соответствии со способами по настоящему изобретению, если пациент демонстрирует одно или более из следующих явлений: уменьшение количества или полное отсутствие раковых клеток; уменьшение опухолевой нагрузки; ингибирование или отсутствие инфильтрации раковых клеток в периферические органы, включая, например, распространение рака в мягкие ткани и кости; ингибирование или отсутствие метастазов опухоли; ингибирование или отсутствие роста опухоли; облегчение одного или более симптомов, связанных с конкретным видом рака; пониженную заболеваемость и смертность; улучшение качества жизни; снижение потенциала, частоты образования опухолей или онкогенной активности опухоли; снижение количества или частоты раковых стволовых клеток в опухоли; дифференциацию клеток, способных образовывать опухоли, в состояние, при котором они не образуют опухолей; увеличение выживаемости без прогрессирования (PFS), выживаемости без заболевания (DFS) или общей выживаемости (OS), частоты полноценного ответа (CR), частичного ответа (PR), стабилизации заболевания (SD), снижение частоты прогрессирования заболевания (PD), уменьшения времени до прогрессирования (TTP) или любую комбинацию вышеизложенного.

[0080] Термины «до лечения» или «до обработки» относятся к терапевтическим мерам, имеющим место до введения терапевтического средства на основе антитела против CD37. Например, как подробно описано в настоящем документе, можно вводить профилактическое средство, например, стероид (например, кортикостероид) в течение приблизительно недели, приблизительно пяти дней, приблизительно трех дней, приблизительно двух дней или приблизительно одного дня или 24 часов до введения терапевтического средства на основе антитела против CD37. Кроме того, можно вводить профилактическое средство до введения терапевтического средства на основе антитела против CD37 в тот же день, что и терапевтическое средство на основе антитела против CD37.

[0081] Термины "полипептид", "пептид" и "белок" используются в настоящем документе на равных основаниях для обозначения аминокислотных полимеров любой длины. Полимер может быть линейным или разветвленным, он может включать модифицированные аминокислоты и может прерываться соединениями, не являющимися аминокислотами. Указанные термины также включают аминокислотный полимер, модифицированный естественным путем или за счет вмешательства; например, путем образования дисульфидной связи, гликозилирования, липидизации, ацетилирования, фосфорилирования или любых других манипуляций или модификаций, например, конъюгирования с компонентом-меткой. Указанное определение также включает, например, полипептиды, содержащие один или несколько аналогов аминокислот (в том числе, например, неприродные аминокислоты и т.д.), а также другие модификации, известные в данной области техники. Понятно, что, поскольку полипептиды данного изобретения основаны на антителах, в некоторых вариантах реализации указанные полипептиды могут образовываться в виде отдельных цепей или связанных цепей.

[0082] В настоящем описании и формуле изобретения формы единственного числа включают формы множественного числа, если из контекста не следует иное явным образом.

[0083] Следует понимать, что там, где варианты реализации в настоящем документе описаны с формулировкой "включающий", также представлены другие аналогичные варианты реализации, описанные с формулировкой "состоящий из" и/или "по существу состоящий из".

[0084] Подразумевается, что термин "и/или", используемый в настоящем документе в такой фразе, как "А и/или В", включает как "А и В", так и "А или В", "А" и "В". Аналогичным образом, подразумевается, что термин "и/или", используемый в настоящем документе в такой фразе, как "А, В и/или С", охватывает каждый из следующих вариантов реализации: А, В и С; А, В или С; А или С; А или В; В или С; А и С; А и В; В и С; А (отдельно взятый); В (отдельно взятый); и С (отдельно взятый).

II. Иммуноконъюгаты антител против CD37

[0085] Среди способов, описанных в настоящем документе, предложены способы введения иммуноконъюгатов, специфично связывающихся с CD37. Эти агенты в настоящем документе называют «CD37-иммуноконъюгатами» или "иммуноконъюгатами антитела против CD37". Такие иммуноконъюгаты содержат антитело против CD37 или его антигенсвязывающий фрагмент и лекарственное средство (например, майтансиноид). Лекарственное средство (например, майтансиноид) можно присоединить к антителу против CD37 или его антигенсвязывающему фрагменту посредством линкера (например, линкера SMCC). Иммуноконъюгат может содержать несколько молекул лекарственного средства (например, 1-10 молекул майтансиноида), причем каждая молекула лекарственного средства (например, майтансиноида) может быть присоединена к антителу или его антигенсвязывающему фрагменту посредством линкера (например, линкера SMCC).

[0086] Иммуноконъюгат антитела против CD37 может связываться, например, с CD37 человека. Полноразмерная аминокислотная последовательность CD37 человека известна в данной области техники (NP_001765.1) и представлена в настоящем документе как SEQ ID NO:1.

```
MSAQESCLSLIKYFLFVFNLFFFVLGSLIFCFGIWILDKTSFVSFVGLAFVPLQIWS
KVLAISGIFTMGIALLGCVGALKELRCLLGLYFGMLLLLFATQITLGILISTQRAQL
ERSLRDVVEKTIQKYGTNPEETA AEESWDYVQFQLRCCGWHYPQDWFQVLILRG
NGSEAHRVPCSCYNLSATNDSTILDKVIPLQLSRLGHLARSRHSADICAVPAESHI
YREGCAQGLQKWLHNNLISIVGICLGVGLLELGFMTLSIFLCRNLDHVYNRLAYR
(SEQ ID NO:1)
```

[0087] В некоторых вариантах реализации иммуноконъюгаты антител против CD37 (например, Debio 1562) обладают одним или более из следующих эффектов:

ингибируют пролиферацию опухолевых клеток, снижают онкогенность опухоли за счет снижения частоты раковых стволовых клеток в опухоли, ингибируют рост опухоли, повышают выживаемость, запускают механизм гибели опухолевых клеток, дифференцируют клетки, способные образовывать опухоли, в состояние, в котором они не образуют опухолей, или предотвращают метастазирование опухолевых клеток. В некоторых вариантах реализации иммуноконъюгаты антител против CD37 (например, Debio 1562) запускают механизм гибели клеток с помощью цитотоксического агента. В некоторых вариантах реализации иммуноконъюгаты антител против CD37 (например, Debio 1562) способны ингибировать опухолевый рост. В некоторых вариантах реализации иммуноконъюгаты антител против CD37 (например, Debio 1562) способны ингибировать опухолевый рост *in vivo* (например, в модели ксенотрансплантата мыши и/или в организме человека, страдающего раком). Иммуноконъюгаты антител против CD37 (например, Debio 1562) могут содержать антитело huCD37-3 или его фрагменты, варианты и производные, ранее описанные в публикации патента США № 2011/0256153, полностью включенной в настоящий документ посредством ссылки.

[0088] В некоторых вариантах реализации иммуноконъюгат антитела против CD37 содержит гуманизированное антитело против CD37 или его антигенсвязывающий фрагмент.

[0089] В некоторых вариантах реализации иммуноконъюгат антитела против CD37 (например, Debio 1562) содержит последовательности CDR варибельной области тяжелой цепи и легкой цепи гуманизированных антител против CD37-3 (“huCD37-3”). Последовательности CDR huCD37-3 представлены в таблицах 1 и 2 ниже.

Таблица 1: Аминокислотные последовательности CDR варибельной области тяжелой цепи

Антитело	VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3
CD37-3	TSGVS (SEQ ID NO:2)	VIWGDGSTN (SEQ ID NO:3)	GGYSLAH (SEQ ID NO:4)

Таблица 2: Аминокислотные последовательности CDR варибельной области легкой цепи

Антитело	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
CD37-3	RASENIRSNLA (SEQ ID NO:5)	VATNLAD (SEQ ID NO:6)	QHYWGTTWT (SEQ ID NO:7)

[0090] В некоторых вариантах реализации иммуноконъюгат антитела против CD37 (например, Debio 1562) содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащие SEQ ID NO: 2, 3 и 4, соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащие SEQ ID NO: 5, 6 и 7, соответственно.

[0091] В некоторых вариантах реализации иммуноконъюгат антитела против CD37 (например, Debio 1562) содержит варибельную область легкой цепи или варибельную область тяжелой цепи, описанную в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации иммуноконъюгат антитела против CD37 (например, Debio 1562) содержит как варибельную область легкой цепи, так и варибельную область тяжелой цепи, предложенную в настоящем документе. Последовательности варибельной области легкой цепи и варибельной области тяжелой цепи антител huCD37-3 (версии 1.0 и версии 1.1) представлены в таблицах 3 и 4 ниже.

Таблица 3: Аминокислотные последовательности варибельной области тяжелой цепи

Антитело	Аминокислотная последовательность VH (SEQ ID NO)
huCD37-3 (версии 1.0)	QVQVQESGPGLVAPSQTLSITCTVSGFSLTTSVSWVRQPPGKGLEW LGVIWGDGSTNYHPSLKSRLSIKGDHKSQVFLKLNSLTAADTATYY CAKGGYSLAHWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:8)
huCD37-3 (версии 1.1)	QVQVQESGPGLVAPSQTLSITCTVSGFSLTTSVSWVRQPPGKGLEW LGVIWGDGSTNYHSSLKSRLSIKGDHKSQVFLKLNSLTAADTATYY CAKGGYSLAHWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:9)

Таблица 4: Аминокислотная последовательность варибельной области легкой цепи

Антитело	Аминокислотная последовательность VL (SEQ ID NO)
huCD37-3	DIQMTQSPSSLSVSVGERVTITCRASENIRSNLAWYQQKPGKSPKLLV NVATNLADGVPSRFSGSGSGTDYSLKINSIQPEDFGTYTCQHYWGTT WTFGQGTKLEIKR (SEQ ID NO:10)

[0092] Иммуноконъюгат антитела против CD37 (например, Debio 1562) может содержать полноразмерную легкую цепь или полноразмерную тяжелую цепь. В некоторых вариантах реализации иммуноконъюгат антитела против CD37 (например, Debio 1562) может содержать как полноразмерную легкую цепь, так и полноразмерную тяжелую цепь. Последовательности полноразмерной легкой цепи и полноразмерной тяжелой цепи huCD37-3 (версии 1.0) представлены в таблицах 5 и 6 ниже.

Таблица 5: Аминокислотная последовательность полноразмерной тяжелой цепи

Антитело	Аминокислотная последовательность полноразмерной тяжелой цепи (SEQ ID NO)
huCD37-3 (версии 1.0)	QVQVQESGPGGLVAPSQTLSTCTVSGFSLTTSGVSWVRQPPGKGLEW LGVIWGDGSTNYHPSLKSRLSIKDKHSSQVFLKLNLSLAADTATYY CAKGGYSLAHWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNYHTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:11)

Таблица 6: Аминокислотная последовательность полноразмерной легкой цепи

Антитело	Аминокислотная последовательность полноразмерной легкой цепи (SEQ ID NO)
huCD37-3	DIQMTQSPSSLSVSVGERVTITCRASENIRSNLAWYQQKPGKSPKLLV NVATNLADGVPSRFSGSGSGTDYSLKINSIQPEDFGTYQCQHYWGTT WTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSPPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:12)

[0093] В некоторых вариантах реализации иммуноконъюгат антитела против CD37 (например, Debio 1562) может содержать антитело против CD37 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащее легкую цепь или переменную область легкой цепи, содержащую ту же аминокислотную последовательность, что и аминокислотная последовательность, кодируемая рекомбинантной ДНК-плазмидой phuCD37-3LC (идентификатор депонирования в ATCC PTA-10722, депонирована в ATCC 18 марта 2010 г.). В некоторых вариантах реализации антитело против CD37 или

его антигенсвязывающий фрагмент может содержать тяжелую цепь или переменную область тяжелой цепи, содержащую ту же аминокислотную последовательность, что и аминокислотная последовательность, кодируемая рекомбинантной ДНК-плазмидой *phuCD37-3HCv.1.0* (идентификатор депонирования в АТСС РТА-10723, депонирована в АТСС 18 марта 2010 г.). В некоторых вариантах реализации антитело против CD37 или его антигенсвязывающий фрагмент может содержать легкую цепь или переменную область легкой цепи, содержащую ту же аминокислотную последовательность, что и аминокислотная последовательность, кодируемая рекомбинантной ДНК-плазмидой *phuCD37-3LC* (РТА-10722), и тяжелую цепь или переменную область тяжелой цепи, содержащую ту же аминокислотную последовательность, что и аминокислотная последовательность, кодируемая рекомбинантной ДНК-плазмидой *phuCD37-3HCv.1.0* (РТА-10723). В некоторых вариантах реализации антитело против CD37 или его антигенсвязывающий фрагмент может содержать (i) VL-CDR, содержащие те же аминокислотные последовательности, что и VL-CDR, кодируемые рекомбинантной ДНК-плазмидой *phuCD37-3LC* (РТА-10722), и (ii) VH-CDR, содержащие те же аминокислотные последовательности, что и VH-CDR, кодируемые рекомбинантной ДНК-плазмидой *phuCD37-3HCv.1.0* (РТА-10723).

[0094] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении с антителом против CD37 или его антигенсвязывающим фрагментом связано от приблизительно 1 до приблизительно 8 молекул лекарственного вещества, например, майтансиноида. В одном аспекте иммуноконъюгат содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 молекул майтансиноида на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В одном аспекте иммуноконъюгат содержит от приблизительно 1 до приблизительно 8 молекул майтансиноида на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, от приблизительно 2 до приблизительно 7 молекул майтансиноида на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, от приблизительно 2 до приблизительно 6 молекул майтансиноида на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, от приблизительно 2 до приблизительно 5 молекул майтансиноида на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, от приблизительно 3 до приблизительно 5 молекул майтансиноида на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или от приблизительно 3 до приблизительно 4 молекул майтансиноида на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

[0095] В некоторых вариантах реализации композиция, предложенная в настоящем изобретении, содержит иммуноконъюгаты антител против CD37, содержащие от приблизительно 1 до приблизительно 10 молекул майтансиноида на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, причем, например, среднее количество молекул майтансиноида на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент составляет от приблизительно 2 до приблизительно 8 (например, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8,0, 8,1).

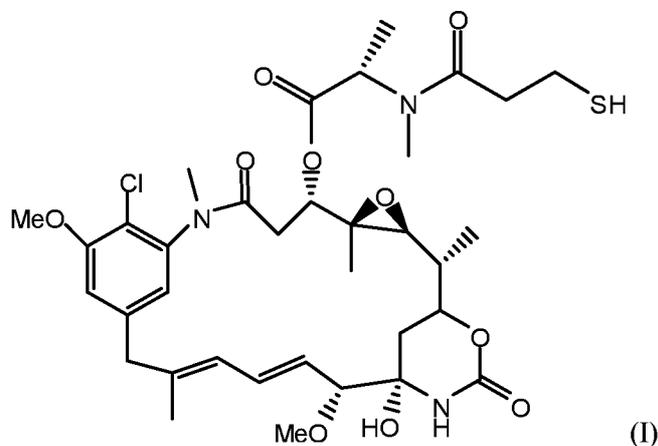
[0096] В некоторых вариантах реализации композиция, предложенная в настоящем изобретении, содержит иммуноконъюгаты антител против CD37, содержащие в среднем приблизительно $2 \pm 0,5$, приблизительно $3 \pm 0,5$, приблизительно $4 \pm 0,5$, приблизительно $5 \pm 0,5$, приблизительно $6 \pm 0,5$, приблизительно $7 \pm 0,5$ или приблизительно $8 \pm 0,5$ молекул лекарственного вещества (например, майтансиноида), присоединенных к антителу или его антигенсвязывающему фрагменту. В некоторых аспектах композиция, предложенная в настоящем изобретении, содержит иммуноконъюгаты антител против CD37, содержащие в среднем приблизительно $3,5 \pm 0,5$ молекул лекарственного вещества (например, майтансиноида) на антитело. В некоторых аспектах композиция, предложенная в настоящем изобретении, содержит иммуноконъюгаты антител против CD37, содержащие в среднем $3,5 \pm 0,5$ молекул лекарственного вещества (например, майтансиноида) на антитело.

[0097] В настоящем документе выражение "присоединенный к агенту, связывающему клетки" или "присоединенный к антителу против CD37 или его фрагменту" относится к молекуле конъюгата, содержащей по меньшей мере одно производное лекарственного вещества, связанное с агентом, связывающим клетки, антителом против CD37 или его фрагментом посредством соответствующей связывающей группы или ее предшественника. Одна связывающая группа представляет собой SMCC.

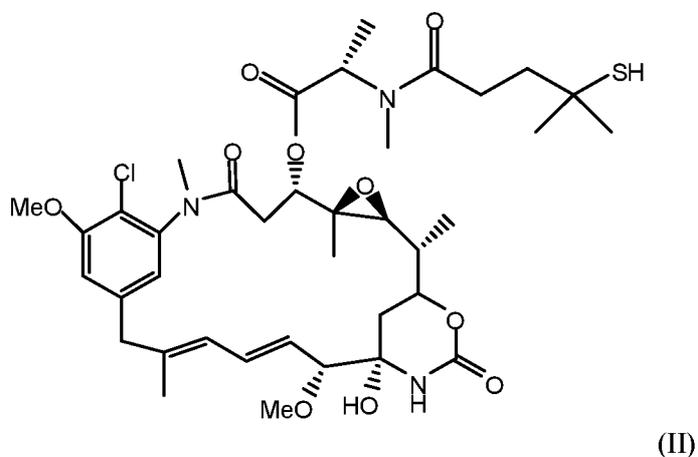
[0098] Примеры подходящих майтансиноидов включают сложные эфиры майтансинола и аналогов майтансинола. Сюда входят любые лекарства, ингибирующие образование микротрубочек и являющиеся высокотоксичными по отношению к клеткам млекопитающих, как и майтансинол и аналоги майтансинола.

[0099] Примеры подходящих сложных эфиров майтансинола включают соединения, содержащие модифицированное ароматическое кольцо, и соединения, содержащие модификации в других положениях. Такие подходящие майтансиноиды описаны в патентах США №№ 4424219; 4256746, 4294757, 4307016, 4313946, 4315929, 4331598, 4361650, 4362663, 4364866, 4450254, 4322348, 4371533, 5208020, 5416064, 5475092, 5585499, 5846545, 6333410, 7276497 и 7473796.

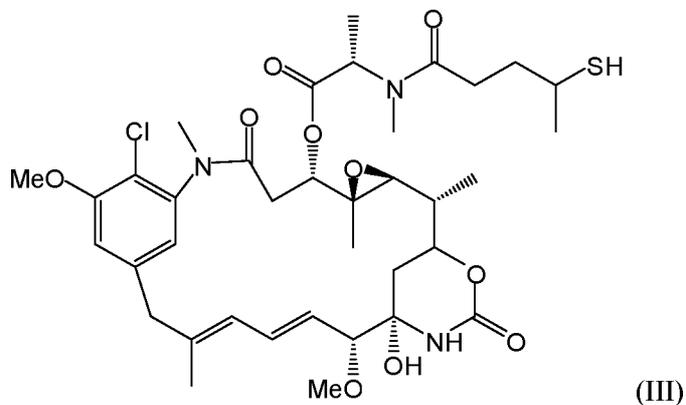
[0100] В конкретном случае в иммуноконъюгатах согласно настоящему изобретению используют тиол-содержащий майтансиноид (DM1), официально называемый $N^{2'}$ -дезацетил- $N^{2'}$ -(3-меркапто-1-оксопропил)майтансином, в качестве цитотоксического агента. DM1 представлен следующей структурной формулой (I):



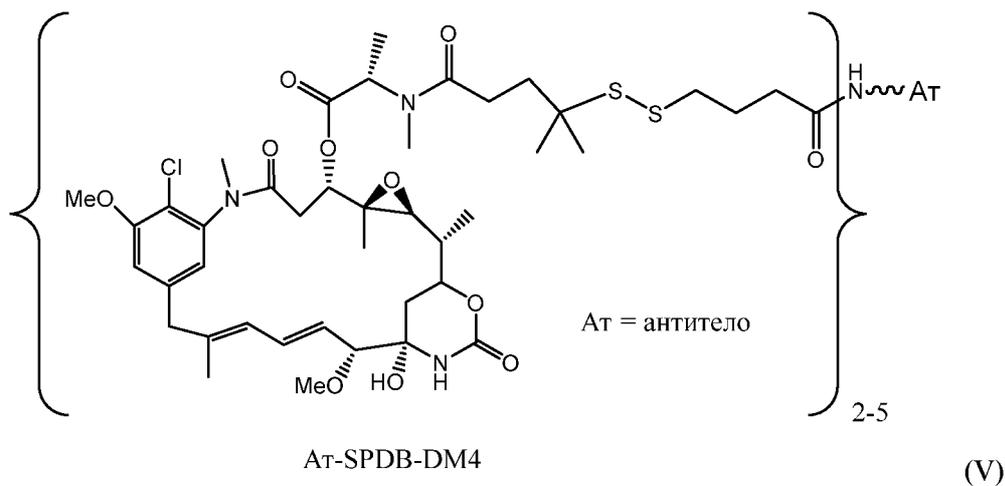
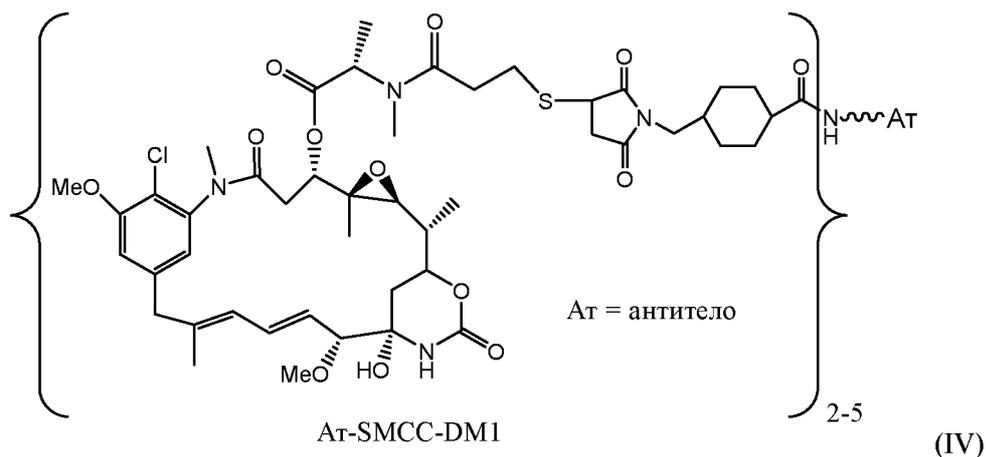
[0101] В еще одном случае в конъюгатах согласно настоящему изобретению используют тиол-содержащий майтансиноид $N^{2'}$ -дезацетил- $N^{2'}$ -(4-метил-4-меркапто-1-оксопентил)-майтансин (например, DM4) в качестве цитотоксического агента. DM4 представлен следующей структурной формулой (II):

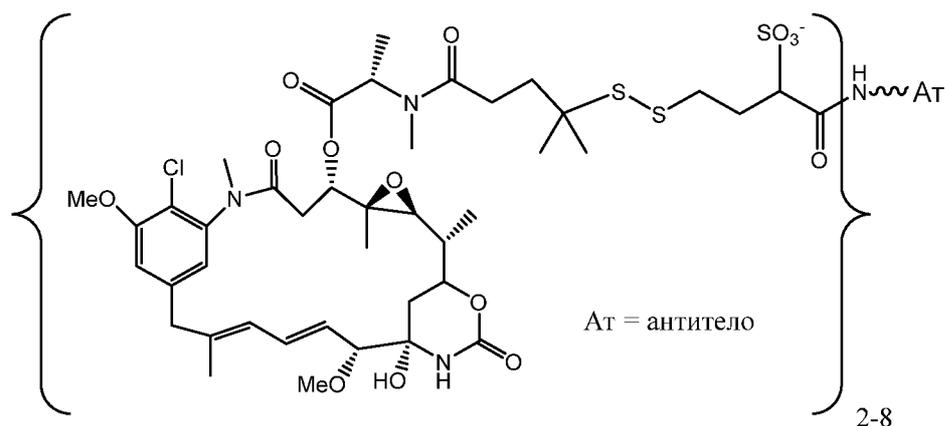


[0102] Еще один майтансиноид, включающий боковую цепь, содержащую стерически блокированную тиоловую связь, является $N^{2'}$ -деацетил- $N^{2'}$ (4-меркапто-1-оксопентил)-майтансином (называемым DM3), представленным следующей структурной формулой (III):



[0103] Структурные схемы некоторых конъюгатов показаны ниже:





At-сульфо-SPDB-DM4

(VI)

[0104] Кроме того, настоящее изобретение включает любые стереоизомеры и их смеси любых соединений или конъюгатов, представленных любыми вышеприведёнными структурами.

[0105] Майтансиноид может представлять собой, например, $N^{2'}$ -деацетил- $N^{2'}$ -(3-меркапто-1- оксопропил)-майтансин (DM1).

[0106] Иммуноконъюгаты можно, согласно некоторым случаям, описанным в настоящем документе, интернализировать в клетки. Таким образом, иммуноконъюгат может оказывать терапевтическое действие при его поглощении или интернализации CD37-экспрессирующими клетками.

III. Терапевтическое средство на основе антитела против CD20

[0107] В некоторых вариантах реализации способы, описанные в настоящем документе, включают введение иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562) в комбинации с терапевтическим средством на основе антитела против CD20.

[0108] В некоторых вариантах реализации терапевтическое средство на основе антитела против CD20 является ритуксимабом, его антигенсвязывающим фрагментом или биоаналогом. В некоторых вариантах реализации терапевтическое средство на основе антитела против CD20 является офатумумабом, его антигенсвязывающим фрагментом или биоаналогом. В некоторых вариантах реализации терапевтическое средство на основе антитела против CD20 является обинутузумабом, его антигенсвязывающим фрагментом или биоаналогом. В некоторых вариантах реализации терапевтическое средство на основе антитела против CD20 является велтузумабом, его антигенсвязывающим фрагментом или биоаналогом.

[0109] В некоторых вариантах реализации способы, описанные в настоящем документе, включают введение иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562) в комбинации с ритуксимабом. Ритуксимаб представляет собой антитело против CD20, доступное в продаже под названием Rituxan®. Аминокислотные последовательности варибельной области тяжелой цепи и легкой цепи ритуксимаба представлены в таблице 7.

Таблица 7: Аминокислотные последовательности варибельной области тяжелой цепи и легкой цепи ритуксимаба

Варибельная область тяжелой цепи ритуксимаба	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSA (SEQ ID NO:13)
Варибельная область легкой цепи ритуксимаба	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO:14)

[0110] В настоящем документе введение ритуксимаба «в комбинации» с иммуноконъюгатом антитела против CD37 (например, Debio 1562) включает одновременное или последовательное введение ритуксимаба и иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562). В некоторых вариантах реализации ритуксимаб и иммуноконъюгат антитела против CD37 (например, Debio 1562) вводят последовательно в отдельных фармацевтических композициях, например, ритуксимаб вводят после введения иммуноконъюгата антитела против CD37 (e.g., Debio 1562) в тот же день, что и иммуноконъюгат антитела против CD37 (например, Debio 1562).

[0111] Применение иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562) в комбинации с ритуксимабом может обеспечивать “синергию” и оказываться “синергическим”, т.е. эффект, достигаемый при совместном применении активных ингредиентов, превышает сумму эффектов, достигаемых в результате отдельного применения этих соединений. Такой эффект описан в WO 2016/200676, полностью включенном в настоящий документ посредством ссылки. Комбинация Debio 1562 и ритуксимаба демонстрировала синергическую проапоптозную активность на панели линий клеток, представляющих различные подтипы НХЛ, включая DLBCL, ХЛЛ и МСL из активированных клеток, подобных В-клеткам (ABC), и клеток герминативного центра лимфатического узла, подобных В-клеткам (GCB).

IV. Способы введения фармацевтических композиций, содержащих иммуноконъюгаты антител против CD37

[0112] Настоящее изобретение в целом относится к схемам еженедельного введения иммуноконъюгатов антитела против CD37 (например, Debio 1562) (необязательно в комбинации с лекарственным средством на основе антитела против CD20 (например, ритуксимабом)) пациенту-человеку для лечения рака. Рак может представлять собой, например, В-клеточное злокачественное новообразование.

[0113] В некоторых вариантах реализации иммуноконъюгат антитела против CD37 (например, Debio 1562) вводят раз в неделю в течение трехнедельного цикла, например, в 1 день, 8 день и 15 день 21-дневного цикла. Еженедельное введение иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562) может поддерживать постоянное продолжительное воздействие Debio 1562 на антиген CD37. Еженедельное введение иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562) может также ограничивать риск с точки зрения безопасности (например, нейтропении) при поддержании насыщения антигена CD37 на клетках-мишенях. Кроме того, можно вводить ритуксимаб, например, каждые три недели (например, в 1 день 21-дневного цикла после введения иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562)). Еженедельное введение иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562) в комбинации с ритуксимабом может увеличивать продолжительность синергического эффекта с ритуксимабом. Ритуксимаб также можно вводить один раз в четыре недели (один месяц), один раз в два месяца или один раз в три месяца.

[0114] Пациентов можно лечить в течение по меньшей мере двух трехнедельных (21-дневных) циклов. Пациентов можно лечить в течение по меньшей мере трех трехнедельных (21-дневных) циклов. Пациентов можно лечить в течение по меньшей мере четырех трехнедельных (21-дневных) циклов. Пациентов можно лечить в течение по меньшей мере пяти трехнедельных (21-дневных) циклов. Пациентов можно лечить в течение по меньшей мере шести трехнедельных (21-дневных) циклов.

[0115] Пациентов можно лечить в течение одного - шести трехнедельных (21-дневных) циклов. Пациентов можно лечить в течение двух - шести трехнедельных (21-дневных) циклов. Пациентов можно лечить в течение трех - шести трехнедельных (21-дневных) циклов. Пациентов можно лечить в течение четырех - шести трехнедельных (21-дневных) циклов. Пациентов можно лечить в течение пяти - шести трехнедельных (21-дневных) циклов.

[0116] В некоторых вариантах реализации 0,2 мг/кг иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562) вводят на первой неделе (например, в 1 день), 0,2 мг/кг иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562) вводят на второй неделе (например, в 8 день), и 0,2 мг/кг иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562) вводят на третьей неделе (например, в 15 день). Ритуксимаб также можно вводить на первой неделе (например, в 1 день после введения иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562)) в дозе, например, 375 мг/м².

[0117] В некоторых вариантах реализации 0,3 мг/кг иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562) вводят на первой неделе (например, в 1 день), 0,3 мг/кг иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562) вводят на второй неделе (например, в 8 день), и 0,3 мг/кг иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562) вводят на третьей неделе (например, в 15 день). Ритуксимаб также можно вводить на первой неделе (например, в 1 день после введения иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562)) в дозе, например, 375 мг/м².

[0118] В некоторых вариантах реализации 0,3 мг/кг иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562) вводят на первой неделе (например, в 1 день), 0,3 мг/кг иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562) вводят на второй неделе (например, в 8 день), и 0,2 мг/кг иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562) вводят на третьей неделе (например, в 15 день). Ритуксимаб также можно вводить на первой неделе (например, в 1 день после введения иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562)) в дозе, например, 375 мг/м².

[0119] В некоторых вариантах реализации 0,3 мг/кг иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562) вводят на первой неделе (например, в 1 день), 0,2 мг/кг иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562) вводят на второй неделе (например, в 8 день), и 0,2 мг/кг иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562) вводят на третьей неделе (например, в 15 день). Ритуксимаб также можно вводить на первой неделе (например, в 1 день после введения иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562)) в дозе, например, 375 мг/м².

[0120] В некоторых вариантах реализации 0,4 мг/кг иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562) вводят на первой неделе (например, в 1 день), 0,3 мг/кг иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562) вводят на второй неделе (например, в 8 день), и 0,3 мг/кг иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562) вводят на третьей неделе (например, в 15 день). Ритуксимаб также можно вводить на первой неделе (например, в 1 день после введения иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562)) в дозе, например, 375 мг/м².

[0121] В некоторых вариантах реализации 0,4 мг/кг иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562) вводят на первой неделе (например, в 1 день), 0,3 мг/кг иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562) вводят на второй неделе (например, в 8 день), и 0,2 мг/кг иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562) вводят на третьей неделе (например, в 15 день). Ритуксимаб также можно вводить на первой неделе (например, в 1 день после введения иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562)) в дозе, например, 375 мг/м².

[0122] В некоторых вариантах реализации 0,4 мг/кг иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562) вводят на первой неделе (например, в 1 день), 0,2 мг/кг иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562) вводят на второй неделе (например, в 8 день), и 0,2 мг/кг иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562) вводят на третьей неделе (например, в 15 день). Ритуксимаб также можно вводить на первой неделе (например, в 1 день после введения иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562)) в дозе, например, 375 мг/м².

[0123] В некоторых вариантах реализации 0,5 мг/кг иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562) вводят на первой неделе (например, в 1 день), 0,3 мг/кг иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562) вводят на второй неделе (например, в 8 день), и 0,2 мг/кг иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562) вводят на третьей неделе (например, в 15 день). Ритуксимаб также можно вводить на первой неделе (например, в 1 день после введения иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562)) в дозе, например, 375 мг/м².

[0124] В некоторых вариантах реализации 0,5 мг/кг иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562) вводят на первой неделе (например, в 1 день), 0,2 мг/кг иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562) вводят на второй неделе (например, в 8 день), и 0,2 мг/кг иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562) вводят на третьей неделе (например, в 15 день). Ритуксимаб также можно вводить на первой неделе (например, в 1 день после введения иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562)) в дозе, например, 375 мг/м².

[0125] В некоторых вариантах реализации 0,6 мг/кг иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562) вводят на первой неделе (например, в 1 день), 0,2 мг/кг иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562) вводят на второй неделе (например, в 8 день), и 0,2 мг/кг иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562) вводят на третьей неделе (например, в 15 день). Ритуксимаб также можно вводить на первой неделе (например, в 1 день после введения иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562)) в дозе, например, 375 мг/м².

[0126] В некоторых вариантах реализации иммуноконъюгат антитела против CD37 (например, Debio 1562) вводят внутривенно. В некоторых вариантах реализации ритуксимаб вводят внутривенно. В некоторых вариантах реализации как иммуноконъюгат антитела против CD37 (например, Debio 1562), так и ритуксимаб вводят внутривенно (например, в один и тот же день в различных композициях, причем ритуксимаб вводят после иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562)).

[0127] В некоторых вариантах реализации после еженедельного введения иммуноконъюгата антитела против CD37 в течение 3-недельного цикла иммуноконъюгат антитела против CD37 можно вводить в дозе 0,7 мг/кг раз в три недели. Например, иммуноконъюгат антитела против CD37 можно вводить еженедельно в течение одного 3-недельного цикла, а затем вводить в дозе 0,7 мг/кг раз в три недели. Иммуноконъюгат антитела против CD37 можно вводить еженедельно в течение двух последовательных 3-недельных циклов, а затем вводить в дозе 0,7 мг/кг раз в три недели. Иммуноконъюгат антитела против CD37 можно вводить еженедельно в течение трех последовательных 3-недельных циклов, а затем вводить в дозе 0,7 мг/кг раз в три недели. Иммуноконъюгат антитела против CD37 можно вводить еженедельно

дозе 0,7 мг/кг раз в три недели. Иммуноконъюгат антитела против CD37 можно вводить еженедельно в течение по меньшей мере восьми 3-недельных циклов, а затем вводить в дозе 0,7 мг/кг раз в три недели. Иммуноконъюгат антитела против CD37 можно вводить еженедельно в течение по меньшей мере девяти 3-недельных циклов, а затем вводить в дозе 0,7 мг/кг раз в три недели. Иммуноконъюгат антитела против CD37 можно вводить еженедельно в течение по меньшей мере десяти 3-недельных циклов, а затем вводить в дозе 0,7 мг/кг раз в три недели. Иммуноконъюгат антитела против CD37 можно вводить еженедельно в течение по меньшей мере одиннадцати 3-недельных циклов, а затем вводить в дозе 0,7 мг/кг раз в три недели. Иммуноконъюгат антитела против CD37 можно вводить еженедельно в течение по меньшей мере двенадцати трех 3-недельных циклов, а затем вводить в дозе 0,7 мг/кг раз в три недели.

[0129] Иммуноконъюгат антитела против CD37 можно вводить еженедельно в течение одного или более 3-недельных циклов до наблюдения благоприятного результата (например, полноценного ответа, частичного ответа или стабилизации заболевания), а затем вводить в дозе 0,7 мг/кг раз в три недели.

[0130] В настоящем изобретении предложены способы лечения рака у субъекта-человека, включающий введение терапевтически эффективного количества CD37-связывающего агента субъекту (например, субъекту, нуждающемуся в лечении). В некоторых вариантах реализации рак представляет собой В-клеточное злокачественное новообразование. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой лейкоз или лимфому. В некоторых вариантах реализации рак выбран из группы, состоящей из В-клеточных лимфом, НХЛ, лимфобластного лейкоза/лимфомы из предшественников В-клеток и зрелых В-клеточных новообразований, В-клеточного хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ)/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL), мелкоклеточной лимфомы, В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, лимфоплазмочитарной лимфомы, лимфомы из клеток зоны мантии (MCL), фолликулярной лимфомы (FL), низкодифференцированной, высокодифференцированной FL и FL с промежуточной степенью дифференцировки, лимфому из клеток центра кожного фолликула, В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны, В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны типа MALT, В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны лимфатических узлов и В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны селезенки, волосатоклеточного лейкоза, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, лимфомы Беркитта,

плазмацитомы, плазматочной миеломы, посттрансплантационного лимфопролиферативного расстройства, макроглобулинемии Вальденстрёма и анапластической крупноклеточной лимфомы (ALCL). В некоторых вариантах реализации рак выбран из группы, состоящей из диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), фолликулярной лимфомы (FL), неуточненной НХЛ, лимфомы из MALT, лимфомы из клеток зоны мантии (MCL), лимфомы Беркитта (BL) и хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ). В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рецидивирующую или рефрактерную НХЛ.

[0131] В некоторых вариантах реализации рак представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL). DLBCL может являться рецидивирующей DLBCL. DLBCL может являться рефрактерной (т.е. не реагирующей на лечение или демонстрирующей прогрессирование заболевания после применения лекарственных средств первой линии) DLBCL. В некоторых вариантах реализации DLBCL не является рефрактерной DLBCL.

[0132] В некоторых вариантах реализации введение иммуноконъюгата антитела против CD37, необязательно в комбинации с терапевтическим средством на основе антитела против CD20, увеличивает выживаемость без прогрессирования (PFS), выживаемость без заболевания (DFS), продолжительность ответа (DOR), общую выживаемость (OS), частоту полноценного ответа (CR), частичного ответа (PR) или стабилизации заболевания (SD).

[0133] В некоторых вариантах реализации субъект-человек ранее получал лечение в соответствии с по меньшей мере одной схемой лечения рака. В некоторых вариантах реализации субъект-человек ранее получал лечение в соответствии с не более чем шестью схемами лечения рака. В некоторых вариантах реализации субъект-человек ранее получал лечение в соответствии с по меньшей мере одной, но не более чем с шестью схемами лечения рака. В некоторых вариантах реализации субъект-человек уже получал лечение с применением терапевтического средства на основе антитела против CD20. В некоторых вариантах реализации терапия на основе антитела против CD20 включает лечение антителом против CD20, например, ритуксимабом.

[0134] В настоящем изобретении иммуноконъюгаты антител против CD37 можно вводить в составе фармацевтической композиции. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит иммуноконъюгаты антител против CD37 (например, Debio 1562) и фармацевтически приемлемый носитель. Соответственно, в

настоящем изобретении предложены способы введения фармацевтических композиций, содержащих иммуноконъюгаты антител против CD37 (например, Debio 1562), обладающие желательной степенью чистоты, в физиологически приемлемом носителе, вспомогательном веществе или стабилизаторе (Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) Mack Publishing Co., Easton, PA). Приемлемые носители, вспомогательные вещества или стабилизаторы являются нетоксичными для реципиентов в используемых дозах и концентрациях. (См., например, Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy with Facts and Comparisons: Drugfacts Plus, 20th ed. (2003); Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th ed., Lippencott Williams and Wilkins (2004); Kibbe et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd ed., Pharmaceutical Press (2000)). Композиции, подлежащие использованию для введения *in vivo*, могут быть стерильны. Это легко осуществить путем фильтрации через, например, стерильные мембраны для фильтрации.

[0135] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложены способы введения фармацевтической композиции, содержащей иммуноконъюгаты антител против CD37 (например, Debio 1562), причем иммуноконъюгаты антител против CD37 в фармацевтической композиции содержат 1-10 молекул майтансиноида на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах реализации иммуноконъюгаты антител против CD37 в фармацевтической композиции содержат 2-8 молекул майтансиноида на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

[0136] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложены способы введения фармацевтической композиции, содержащей иммуноконъюгаты антител против CD37 (например, Debio 1562), причем иммуноконъюгаты антител против CD37 в фармацевтической композиции содержат в среднем 2-6 молекул майтансиноида на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах реализации иммуноконъюгаты антител против CD37 в фармацевтической композиции содержат в среднем 2-5 молекул майтансиноида на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах реализации иммуноконъюгаты антител против CD37 в фармацевтической композиции содержат в среднем 3-4 молекул майтансиноида на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах реализации иммуноконъюгаты антител против CD37 в фармацевтической

композиции содержат в среднем 3,5 молекул майтансиноида на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

[0137] В некоторых вариантах реализации способы дополнительно включают введение кортикостероида пациенту. В некоторых вариантах реализации кортикостероид может быть выбран из группы, состоящей из преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, беклометазона, бетаметазона, дексаметазона, флудрокортизона, гидрокортизона и триамцинолона. В некоторых вариантах реализации кортикостероид может представлять собой дексаметазон. В некоторых вариантах реализации кортикостероид можно вводить до лечения, т.е. до введения иммуноконъюгатов антител против CD37 (например, Debio 1562). В некоторых вариантах реализации кортикостероид можно вводить во время введения иммуноконъюгатов антител против CD37 (например, Debio 1562). В некоторых вариантах реализации кортикостероид можно вводить во время введения иммуноконъюгатов антител против CD37 (например, Debio 1562) и по меньшей мере еще раз в период от приблизительно одного дня до приблизительно пяти дней после введения иммуноконъюгатов антител против CD37 (например, Debio 1562). В некоторых вариантах реализации кортикостероид можно вводить во время введения иммуноконъюгатов антител против CD37 (например, Debio 1562) и по меньшей мере еще раз в период от приблизительно одного дня до приблизительно четырех дней после введения иммуноконъюгатов антител против CD37 (например, Debio 1562). В некоторых вариантах реализации кортикостероид можно вводить во время введения иммуноконъюгатов антител против CD37 (например, Debio 1562) и по меньшей мере еще раз в период от приблизительно одного дня до приблизительно трех дней после введения иммуноконъюгатов антител против CD37 (например, Debio 1562). В некоторых вариантах реализации кортикостероид можно вводить во время введения иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562) и по меньшей мере еще раз в период от приблизительно одного дня до приблизительно двух дней после введения иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562). В некоторых вариантах реализации кортикостероид можно вводить во время введения иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562) и по меньшей мере еще раз в период от приблизительно двух дней до приблизительно пяти дней после введения иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562). В некоторых вариантах реализации кортикостероид можно вводить во время введения

иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562) и по меньшей мере еще раз в период от приблизительно двух дней до приблизительно четырех дней после введения иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562). В некоторых вариантах реализации кортикостероид можно вводить во время введения иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562) и по меньшей мере еще раз в период от приблизительно двух дней до приблизительно трех дней после введения иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562). В некоторых вариантах реализации кортикостероид можно вводить во время введения иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562) и приблизительно через два дня и приблизительно через три дня после введения иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562). В некоторых вариантах реализации кортикостероид можно вводить во время введения иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562) и приблизительно через два дня и приблизительно через три дня после введения иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562). В некоторых вариантах реализации кортикостероид можно вводить незадолго до или после вливания. В некоторых вариантах реализации кортикостероид вводят за 30 - 60 минут до введения иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562). В некоторых вариантах реализации кортикостероид вводят за 30 - 60 минут до введения иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562) и по меньшей мере еще раз в 1 - 3 сутки после введения иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562). Обнаружено, что внутривенное введение стероида до вливания устраняет гематологические нежелательные эффекты. В некоторых вариантах реализации кортикостероид вводят по меньшей мере в один из 2 и 3 дня после вливания.

[0138] В некоторых вариантах реализации кортикостероид вводят в/в. В некоторых вариантах реализации стероид вводят перорально.

[0139] В некоторых вариантах реализации кортикостероид вводят внутривенно за 30 - 60 минут до введения иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562), и кортикостероид вводят перорально во 2 - 3 сутки 3-недельного цикла введения иммуноконъюгата антитела против CD37.

[0140] В некоторых вариантах реализации вводимый кортикостероид может представлять собой дексаметазон. В некоторых вариантах реализации вводимый кортикостероид может представлять собой метилпреднизолон. В некоторых вариантах реализации вводимый кортикостероид может представлять собой преднизолон.

[0141] В некоторых вариантах реализации вводят от приблизительно 5 мг до приблизительно 10 мг дексаметазона. В некоторых вариантах реализации вводят от приблизительно 8 мг до приблизительно 10 мг дексаметазона. В некоторых вариантах реализации вводят приблизительно 10 мг дексаметазона. В некоторых вариантах реализации вводят приблизительно 8 мг дексаметазона. В некоторых вариантах реализации вводят приблизительно 10 мг дексаметазона в/в за 30 - 60 минут до введения иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562). В некоторых вариантах реализации приблизительно 10 мг дексаметазона вводят в/в во время введения иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562) и повторно от приблизительно 1 до приблизительно 5 дней после введения иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562). В некоторых вариантах реализации кортикостероид вводят в/в за 30 - 60 минут до введения иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562), и одну 8-мг дозу дексаметазона доставляют перорально во 2 и 3 сутки после вливания.

[0142] В некоторых вариантах реализации 10 мг дексаметазона вводят внутривенно за 30 - 60 минут до введения иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562), и 8 мг дексаметазона вводят перорально во 2 - 3 сутки 3-недельного цикла введения иммуноконъюгата антитела против CD37.

[0143] В некоторых вариантах реализации способы дополнительно включают введение фактора роста пациенту. Обзор способов введения факторов роста лейкоцитов представлен, например, в статье Smith *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 24: 3187-3205 (2006), полностью включенной в настоящий документ посредством ссылки. Лечение с применением фактора роста может снизить вероятность нейтропений. В некоторых вариантах реализации фактор роста может представлять собой гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (ГКСФ). В некоторых вариантах реализации фактор роста может представлять собой гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМКСФ). В некоторых вариантах реализации фактор роста может представлять собой макрофагальный колониестимулирующий фактор (МКСФ). В некоторых вариантах реализации фактор роста может представлять собой филграстим. В некоторых вариантах реализации фактор роста может быть пэгилирован, например, представляет собой пэгилированный ГКСФ. В некоторых вариантах реализации фактор роста может представлять собой пэгфилграстим, поступающий в продажу под названием Neulasta®.

[0144] В некоторых вариантах реализации фактор роста можно вводить до лечения, т.е. до введения иммуноконъюгата антитела против CD37 (например, Debio 1562). В некоторых вариантах реализации иммуноконъюгат антитела против CD37 (например, Debio 1562) вводят в течение 3-недельного (приблизительно 21-дневного) цикла, и фактор роста можно вводить в любой момент в течение этого 3-недельного (приблизительно 21-дневного) цикла. В некоторых вариантах реализации иммуноконъюгат антитела против CD37 (например, Debio 1562) вводят в течение 3-недельного (приблизительно 21-дневного) цикла, и фактор роста можно вводить в начале или середине этого 3-недельного (приблизительно 21-дневного) цикла. В некоторых вариантах реализации фактор роста можно вводить в по меньшей мере один день с 1 дня до приблизительно 21 дня 3-недельного (приблизительно 21-дневного) цикла. В некоторых вариантах реализации фактор роста можно вводить в по меньшей мере один день с 1 дня до приблизительно 20 дня 3-недельного (приблизительно 21-дневного) цикла. В некоторых вариантах реализации фактор роста можно вводить в по меньшей мере один день с 1 дня до приблизительно 19 дня 3-недельного (приблизительно 21-дневного) цикла. В некоторых вариантах реализации фактор роста можно вводить в по меньшей мере один день с 1 дня до приблизительно 18 дня 3-недельного (приблизительно 21-дневного) цикла. В некоторых вариантах реализации фактор роста можно вводить в по меньшей мере один день с 1 дня до приблизительно 17 дня 3-недельного (приблизительно 21-дневного) цикла. В некоторых вариантах реализации фактор роста можно вводить в по меньшей мере один день с 1 дня до приблизительно 16 дня 3-недельного (приблизительно 21-дневного) цикла. В некоторых вариантах реализации фактор роста можно вводить в по меньшей мере один день с 1 дня до приблизительно 14 дня 3-недельного (приблизительно 21-дневного) цикла. В некоторых вариантах реализации фактор роста можно вводить в по меньшей мере один день с 1 дня до приблизительно 12 дня 3-недельного (приблизительно 21-дневного) цикла. В некоторых вариантах реализации фактор роста можно вводить в по меньшей мере один день с приблизительно 15 дня до приблизительно 21 дня 3-недельного (приблизительно 21-дневного) цикла. В некоторых вариантах реализации фактор роста можно вводить в по меньшей мере один день с приблизительно 3 дня до приблизительно 10 дня 3-недельного (приблизительно 21-дневного) цикла. В некоторых вариантах реализации фактор роста можно вводить по меньшей мере дважды с приблизительно 3 дня до приблизительно 10 дня 3-недельного

(приблизительно 21-дневного) цикла. В некоторых вариантах реализации фактор роста можно вводить по меньшей мере три раза с приблизительно 3 дня до приблизительно 10 дня 3-недельного (приблизительно 21-дневного) цикла. В некоторых вариантах реализации фактор роста можно вводить в по меньшей мере один день с приблизительно 4 дня до приблизительно 10 дня 3-недельного (приблизительно 21-дневного) цикла. В некоторых вариантах реализации фактор роста можно вводить в по меньшей мере один день с 5 дня до 8 дня 3-недельного (приблизительно 21-дневного) цикла. В некоторых вариантах реализации фактор роста можно вводить в по меньшей мере один день, выбранный из 5 дня, 6 дня и 8 дня 3-недельного (приблизительно 21-дневного) цикла. В некоторых вариантах реализации фактор роста можно вводить на 5, 6 и 8 дни 3-недельного (приблизительно 21-дневного) цикла.

[0145] В некоторых вариантах реализации ГКСФ вводят в дозе от приблизительно 1 мкг/кг массы тела до приблизительно 15 мкг/кг массы тела на день введения фактора роста. В некоторых вариантах реализации ГКСФ вводят в дозе приблизительно 5 мкг/кг/день. В некоторых вариантах реализации ГКСФ вводят в дозе приблизительно 10 мкг/кг/день.

[0146] В некоторых вариантах реализации ГКСФ вводят в дозе от приблизительно 200 мкг до приблизительно 600 мкг в день. В некоторых вариантах реализации ГКСФ вводят в дозе от приблизительно 300 мкг до приблизительно 500 мкг в день. В некоторых вариантах реализации ГКСФ вводят в дозе от приблизительно 300 мкг до приблизительно 480 мкг в день. В некоторых вариантах реализации ГКСФ вводят в дозе приблизительно 300 мкг/день. В некоторых вариантах реализации ГКСФ вводят в дозе приблизительно 400 мкг/день. В некоторых вариантах реализации ГКСФ вводят в дозе приблизительно 480 мкг/день. В некоторых вариантах реализации ГКСФ вводят в дозе приблизительно 500 мкг/день.

[0147] В некоторых вариантах реализации ГМКСФ вводят в дозе от приблизительно 100 мкг/м² до приблизительно 500 мкг/м² на день введения фактора роста. В некоторых вариантах реализации ГМКСФ вводят в дозе приблизительно 250 мкг/м²/день

[0148] В некоторых вариантах реализации ГМКСФ вводят в дозе от приблизительно 200 мкг до приблизительно 600 мкг в день. В некоторых вариантах реализации ГМКСФ вводят в дозе от приблизительно 300 мкг до приблизительно 500 мкг в день. В некоторых вариантах реализации ГМКСФ вводят в дозе от приблизительно 300 мкг до приблизительно 480 мкг в день. В некоторых вариантах реализации ГМКСФ вводят в

дозе приблизительно 300 мкг/день. В некоторых вариантах реализации ГКСФ вводят в дозе приблизительно 400 мкг/день. В некоторых вариантах реализации ГМКСФ вводят в дозе приблизительно 480 мкг/день. В некоторых вариантах реализации ГМКСФ вводят в дозе приблизительно 500 мкг/день.

[0149] В некоторых вариантах реализации пэгфилграстим вводят в дозе приблизительно 6 мг на цикл. В некоторых вариантах реализации пэгфилграстим вводят в дозе от приблизительно 10 мкг/кг до приблизительно 500 мкг/кг на цикл. В некоторых вариантах реализации пэгфилграстим вводят в дозе от приблизительно 10 мкг/кг до приблизительно 400 мкг/кг на цикл. В некоторых вариантах реализации пэгфилграстим вводят в дозе от приблизительно 50 мкг/кг до приблизительно 300 мкг/кг на цикл. В некоторых вариантах реализации пэгфилграстим вводят в дозе от приблизительно 50 мкг/кг до приблизительно 200 мкг/кг за цикл. В некоторых вариантах реализации пэгфилграстим вводят в дозе от приблизительно 50 мкг/кг до приблизительно 150 мкг/кг за цикл. В некоторых вариантах реализации пэгфилграстим вводят в дозе приблизительно 100 мкг/кг на цикл.

[0150] В некоторых вариантах реализации введение кортикостероидов и/или ГКСФ в протокол терапии позволяет вводить более высокие дозы. В некоторых вариантах реализации лечение пациентов продолжается в течение более длительного времени за счет введения кортикостероидов и/или ГКСФ. В некоторых наблюдается менее выраженная нейтропения вследствие введения кортикостероидов и/или ГКСФ. В некоторых вариантах реализации наблюдается более выраженное благоприятное действие за счет введения кортикостероидов и/или ГКСФ.

[0151] Варианты реализации настоящего изобретения можно дополнительно задать посредством ссылки на следующие неограничивающие примеры, в которых подробно описано получение некоторых антител согласно настоящему изобретению и способы применения антител согласно настоящему изобретению. Специалистам в данной области техники должно быть очевидно, что без отхода от рамок настоящего описания можно осуществить большое количество модификаций изобретения в части как материалов, так и способов.

Примеры

[0152] Следует понимать, что примеры и варианты реализации, описанные в настоящем документе, предназначены только для иллюстративных целей, и в их свете специалисты в данной области техники могут предложить различные модификации или изменения, которые должны быть включены в рамки настоящей заявки.

Пример 1: Схема еженедельного введения

[0153] Схема еженедельного введения Debio 1562 предназначена для улучшения профиля безопасности и оптимизации продолжительности воздействия Debio 1562 на опухоль в целях повышения эффективности.

[0154] На основании фармакокинетики (ФК), фармакодинамики (ФД) и данных о безопасности, собранных в предыдущих исследованиях, разработали алгоритм моделирования, позволявший моделировать схему приема. Моделирование концентраций лекарственного средства Debio 1562 в организме пациента при различных схемах еженедельного введения по сравнению со введением каждые три недели показано на фигурах 1-5. Каждый сценарий моделировали 1000 раз, сводные результаты моделирования представляли в виде среднего значения и 90% интервала прогнозирования. Моделирование выполняли в течение 6 циклов лечения. Моделирование показало, что эти схемы еженедельного введения Debio 1562 по сравнению с 3-недельной схемой должны увеличивать время воздействия Debio 1562 на рецепторы CD37 в течение каждого трехнедельного цикла и снижать $C_{\text{макс}}$ (если значение $C_{\text{макс}}$ слишком велико, оно может быть ассоциировано с токсическими эффектами).

[0155] В качестве примера каждой схемы еженедельного приема, можно ожидать, что введение 0,4/0,2/0,2 мг/кг на 1, 2 и 3 неделе каждого цикла, соответственно (совокупная доза 0,8 мг/кг за три недели) должно оптимизировать соотношение риска и пользы Debio 1562 для пациентов с DLBCL.

[0156] В отношении безопасности общая доза за три недели не должна превышать дозу 1 мг/кг, которая, как ранее установлено, представляет собой максимальную переносимую дозу (MTD) Debio 1562 (без ГКСФ) в 1 фазе. Кроме того, следует

отметить, что большинство пациентов не испытывали снижения количества нейтрофилов при приеме дозы 0,2-0,4 мг/кг 1 раз в 3 недели в исследовании 1 фазы. Таким образом, более частый еженедельный прием согласно схеме 0,4/0,2/0,2 мг/кг (в комбинации с приемом ритуксимаба 1 раз в 3 недели в дозе 375 мг/м²) не должен увеличивать риск нейтропении.

[0157] В отношении эффективности: в исследовании монотерапии 1 фазы “теоретическое” значение занятости рецепторов (RO), полученное на основе наблюдаемой $C_{\text{макс}}$, показало, что даже при низких дозах можно было ожидать насыщения $\gg 95\%$ сайтов CD37 (в среднем от 96,2% до 99,9%). Таким образом, ожидали, что применение нагрузочной дозы 0,4 мг/кг, а затем 2 еженедельных доз по 0,2 мг/кг обеспечит необходимое насыщение мишени в течение 3-недельного цикла.

[0158] Таким образом, ожидали, что более частый прием увеличит продолжительность синергического действия и активности Debio 1562, опосредованной рецепторами, в комбинации с 3-недельным (1 раз в 3 недели) введением ритуксимаба в дозе 375 мг/м², что должно привести к повышению эффективности.

Пример 2: Исследование применения Debio 1562 (1 раз в неделю) в комбинации с ритуксимабом у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной DLBCL

[0159] Инициировали и проводили клиническое исследование 2 фазы, включавшее еженедельную схему приема Debio 1562, разработанную в примере 1 (в комбинации с приемом ритуксимаба 1 раз в 3 недели в дозе 375 мг/м²) с целью подтверждения эффективности и переносимости Debio 1562 в комбинации с ритуксимабом у пациентов с рецидивирующей и/или рефрактерной диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой (DLBCL) и другими формами неходжкинской лимфомы (NCT 02564744). Исследование включало 3 части. Часть 1 представляла собой вводную часть исследования безопасности, в которую включили приблизительно 15 пациентов с диагнозом R/R DLBCL, фолликулярной лимфомы (FL), лимфомы из клеток маргинальной зоны/лимфоидной ткани слизистых оболочек (MZL/MALT), лимфомы из клеток зоны мантии (MCL) или других подтипов НХЛ, утвержденных спонсором. Часть 2 представляла собой начальную оценку безопасности и эффективности введения Debio

1562 раз в три недели (Q3W) и раз в неделю (QW). Были включены приблизительно 30 пациентов с диагнозом рецидивирующей DLBCL. Часть 3 представляла собой фазу расширения, в которую включили еще приблизительно 30 пациентов с диагнозом рецидивирующей DLBCL.

Схема исследования

[0160] В части 1, вводной части исследования безопасности, участвовали пациенты с DLBCL, FL, MCL, MZL/MALT или другими подтипами НХЛ. Были включены по меньшей мере шесть пациентов с DLBCL и шесть пациентов с FL НХЛ. Пациенты получали Debio 1562 и ритуксимаб в один и тот же день (т.е. день 1) раз в три недели (Q3W) внутривенно (в/в). Debio 1562 вводили в дозе 0,7 мг/кг, после чего вводили 375 мг/м² ритуксимаба. После экспертизы данных о безопасности и ФК-данных продолжали использовать схему приема 1 раз в 3 недели с применением дозы IMGN 0,7 мг/кг или чередованием повышенной (1,0 мг/кг) и пониженной дозы Debio 1562.

[0161] В части 2, при начальной оценке безопасности и эффективности схем приема 1 раз в 3 недели и 1 раз в неделю, пациентов с рецидивирующей DLBCL включили в две параллельные когорты в соответствии со схемой приема Debio 1562: когорту А (21-дневный цикл лечения с схемой приема 1 раз в 3 недели) и когорту В (21-дневный цикл лечения с схемой приема раз в неделю [QW]). Пациенты в когорте А получали Debio 1562 и ритуксимаб в/в в один и тот же день (день 1) в соответствии со схемой приема 1 раз в три недели. Debio 1562 вводили в дозе 0,7 мг/кг, после чего вводили 375 мг/м² ритуксимаба. Когорта В получала Debio 1562 в соответствии со схемой приема раз в неделю: 0,4, 0,2 и 0,2 мг/кг Debio 1562 вводили в/в пациентам в 1, 8 и 15 дни 21-дневного цикла лечения, соответственно. Ритуксимаб вводили в/в в дозе 375 мг/м² в 1 день каждого цикла лечения (после IMGN529). Пациентов в обеих когортах лечили в течение максимум шести 21-дневных циклов.

[0162] В части 3 (расширенной) были включены дополнительные пациенты с рецидивирующей DLBCL. Пациентов лечили с использованием шести 21-дневных циклов Debio 1562 при приеме 1 раз в 3 недели и/или раз в неделю в комбинации с ритуксимабом.

[0163] Во всех частях выполняли оценку противоопухолевой активности по классификации Lugano.

[0164] Во всех частях пациенты получали стероидные профилактические средства. Перед получением Debio 1562 и ритуксимаба пациентам вводили дексаметазон в/в в дозе 8 мг (или эквивалентное средство), ацетаминофен п/о или в/в в дозе 325 – 650 мг и антигистаминное средство (например, 25-50 мг дифенгидрамина или эквивалентного средства) приблизительно за 30-60 минут до вливания Debio 1562. Пациентов также инструктировали принимать дексаметазон перорально в дозе 8 мг/день во 2 и 3 день после инфузионного введения. При необходимости пациентов также лечили гранулоцитарным колониестимулирующим фактором в качестве поддерживающего средства для смягчения нейтропении.

Пациенты

[0165] У взрослых (≥ 18 лет) пациентов была гистопатологически подтвержденная рецидивирующая и/или рефрактерная DLBCL, FL, MZL/MALT, MCL или НХЛ другого подтипа в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2008 г. Пациенты ранее получали лечение не более чем в соответствии с шестью схемами и характеризовались наличием оцениваемого или измеримого заболевания в соответствии с международными рекомендациями рабочей группы по лимфомам. Пациенты характеризовались функциональным статусом ECOG, равным 0-2.

[0166] Для частей 2 и 3 исследования у пациентов был гистопатологически и клинически подтвержденный диагноз рецидивирующей DLBCL. Считалось, что у пациента имеет место рецидивирующее заболевание при продолжительности ответа после терапии первой линии по меньшей мере 24 недели.

[0167] Ни у кого из пациентов не было ХЛЛ или SLL. Ни один пациент ранее не получал терапевтического средства на основе антител против CD36 или терапевтического средства на основе моноклональных антител против CD20 в течение 14 дней участия.

Оценка безопасности и фармакокинетики

[0168] Нежелательные явления непрерывно отслеживали на протяжении всего исследования. Нежелательные явления включали любые вредоносные, патологические или непредвиденные изменения анатомических, физиологических параметров или метаболических функций, проявляющиеся в виде физических признаков, симптомов или лабораторных изменений в любой фазе клинического исследования, независимо от

того, считались ли они связанными с исследуемым препаратом. Оцениваемые ФК-параметры включали: $C_{\text{макс}}$, $T_{\text{макс}}$, конечный период полувыведения ($t_{1/2}$), V_{ss} , CL , ППК_{0-t} , ППК_{inf} , но не ограничивались ими. Они были основаны на концентрациях Debio 1562, общего и/или несвязанного гуманизированного антитела против CD37 (huCD37-3), DM1 (свободного и связанного), а также потенциальных катаболитов и общего ритуксимаба в плазме.

Оценка эффективности

[0169] Наилучший общий ответ (OR) определяли для каждого оцениваемого пациента как CR, PR, стабилизацию заболевания (SD) или рецидивирующее заболевание/PD. Частоту общего ответа (ORR) вносили в таблицы с сортировкой по когорте дозы, а также по дозе, при которой наблюдали ответ, вместе с 95% доверительным интервалом (ДИ). Для соответствия определению оцениваемого ответа пациент должен был пройти рентгенографическую оценку в исходный момент, после получения по меньшей мере одной дозы Debio 1562 и ритуксимаба, а также пройти по меньшей мере одну оценку опухоли после получения дозы. Общую выживаемость (OS) за один год анализировали с использованием способа Каплана-Мейера. Медианная OS и 95% ДИ (при целесообразности). Продолжительность ответа (DoR) определяли для всех оцениваемых пациентов, достигших объективного ответа (PR или CR). Выживаемость без прогрессирования (PFS) за шесть месяцев и один год анализировали с использованием способа Каплана-Мейера.

[0170] Воздействие, $C_{\text{макс}}$, эффективность и безопасность схемы приема раз в неделю сравнивали с показателями схемы приема 1 раз в 3 недели.

Пример 3: Исследование фармакокинетики и фармакодинамики Debio 1562 при схемах приема 1 раз в 3 недели и раз в неделю

[0171] Исследования фармакокинетики и фармакодинамики выполняли на субъектах из когорт А и В в примере 2. Отбор крови выполняли в несколько моментов времени в ходе цикла и использовали для фармакокинетических измерений.

[0172] Предварительные результаты выявили, что показатель воздействия ($C_{\text{макс}}$) был приблизительно пропорционален дозе при схемах введения 1 раз в 3 недели и раз в неделю (фигура б). Как ни странно, степень воздействия в плазме в трехнедельном

цикле, характеризуемая по площади под кривой (ППК) для схемы введения раз в неделю, была сопоставима с таковой при схеме приема 1 раз в 3 недели. Этот результат был непредвиденным, поскольку даже если общая доза, введенная за три недели, была приблизительно такой же ($0,7$ мг/кг для схемы приема 1 раз в 3 недели и $0,4 + 0,2 + 0,2 = 0,8$ мг/кг для схемы приема раз в неделю), в предыдущих сообщениях было обнаружено, что клиренс Debio 1562 был значительно повышен при низких дозах, например, $0,4$ мг/кг и $0,2$ мг/кг, а период полувыведения был более низким (см. Stathis et al., *Invest New Drugs* 36: 869-876 (2018)). Тем не менее введение таких пониженных доз согласно схеме приема в когорте 2 не привело к существенному снижению воздействия (ППК). Кроме того, $C_{\text{посл.}}$ (последняя концентрация Debio 1562, измеренная во время цикла перед следующим введением Debio 1562) продемонстрировала, что схема введения раз в неделю позволяла поддерживать повышенную концентрацию Debio 1562 на протяжении 3-недельного цикла по сравнению со схемой введения 1 раз в 3 недели (фигура 6).

[0173] Эти данные продемонстрировали, что деление дозы, однократно вводимой раз в 3 недели, на три еженедельные дозы было благоприятным с точки зрения воздействия. Хотя степень воздействия (ППК) поддерживалась при обеих схемах приема, более высокая $C_{\text{посл.}}$ при схеме приема раз в неделю указывала, что схема приема раз в неделю позволяла поддерживать более высокую среднюю концентрационную нагрузку на опухолевые клетки в течение 3-недельного цикла. Ожидалось, что это повысит эффективность Debio 1562, например, в комбинации с терапевтическим средством на основе антитела против CD20. Кроме того, $C_{\text{макс}}$ была ниже при схеме приема раз в неделю по сравнению со схемой приема 1 раз в 3 недели, что указывало на то, что введение раз в неделю не должно увеличивать риск побочных эффектов.

[0174] Занятость рецепторов (RO) Debio 1562 измеряли на CD19+ B-, CD3+ T- и CD56+ NK-клетках в образцах, полученных от субъектов в когортах А и В. Из-за быстрого истощения В-клеток оценка RO в данной конкретной популяции лимфоцитов была невозможна. В когортах А и В Debio 1562 быстро C1D1 (цикл 1-доза 1) занимали более 80% молекул CD37, экспрессируемых в популяциях CD3+ T- и CD56+ Nk-лимфоцитов после введения. Максимальную RO наблюдали на момент C1D2 (цикл 1-доза 2), а на момент C1D3 она составляла более 90% для обеих когорт. RO не наблюдали в образцах, собранных непосредственно перед повторным введением Debio 1562 во 2 и

3 цикле у анализируемых пациентов. Затем в обеих когортах наблюдали быструю (C1D1) и полную (>80%) RO без очевидных различий между ними. На фигуре 7 показаны предварительные индивидуальные измерения RO в 1, 2 и 3 циклы в CD3+ клетках.

[0175] Фармакокинетические данные и данные о RO указывают, что деление дозы, принимаемой 1 раз в 3 недели, на дозы для введения раз в неделю, не должны снижать воздействие или степень достижения целевых показателей. Еженедельное введение должно поддерживать "нагрузку воздействия" на клетки, несущие CD37, во время 3-недельного цикла, например, в комбинации с ритуксимабом.

[0176] Фармакокинетическое воздействие также сравнивали у пациентов с различающимся ответом на Debio 1562 (фигура 8). Предварительная частота ответа, по видимому, была выше при использовании схемы введения раз в неделю. Воздействие (ППК) у лиц с полноценным ответом (CR) было повышено при использовании схемы введения раз в неделю по сравнению с воздействием при CR при использовании схемы введения 1 раз в 3 недели. Кроме того, безопасность была сопоставима при использовании схем введения раз в неделю и 1 раз в 3 недели.

[0177] В целом эти результаты демонстрировали, что дробное введение Debio 1562 раз в неделю в течение трехнедельного цикла приводит к снижению показателя воздействия ($C_{\text{макс}}$), аналогичной степени воздействия (ППК) и повышению концентрационной нагрузки на опухолевые клетки ($C_{\text{посл.}}$) за трехнедельный цикл по сравнению с введением раз в три недели.

[0178] Следует принимать во внимание, что для интерпретации формулы изобретения следует использовать раздел «Подробное описание», а не «Краткое описание изобретения» и не «Реферат». В разделах «Краткое описание изобретения» и «Реферат» приведены один или более, но не все типичные варианты реализации настоящего изобретения, рассматривавшиеся автором(ами) изобретения, и, таким образом, они никоим образом не должны ограничивать настоящее изобретение и прилагаемую формулу изобретения.

[0179] Настоящее изобретение описано выше с помощью функциональных структурных блоков, иллюстрирующих реализацию указанных функций и их взаимодействие. Границы между этими функциональными структурными блоками

произвольно заданы в настоящем документе для удобства описания. Можно задать альтернативные границы при условии надлежащей работы указанных функций и их взаимодействия.

[0180] Приведенное выше описание конкретных вариантов реализации настолько полно раскрывает общий характер изобретения, что посторонние лица легко могут, применяя знания в данной области техники, модифицировать и / или адаптировать такие конкретные варианты реализации для различных областей применения без чрезмерного экспериментирования, не отходя от общей концепции настоящего изобретения. Следовательно, такие адаптации и модификации должны находиться в рамках описанных вариантов реализации, основываясь на информации и рекомендациях, представленных в настоящем документе. Следует понимать, что фразеология или терминология, приведенная в настоящем документе, предназначена для цели описания, а не для ограничения, поэтому специалист должен интерпретировать терминологию или фразеологию настоящего описания в свете указанной информации и рекомендаций.

[0181] Рамки настоящего изобретения не должны ограничиваться ни одним из вышеописанных типичных вариантов осуществления, но должны определяться только в соответствии с нижеследующей формулой изобретения и ее эквивалентами.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака у пациента-человека, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей иммуноконъюгат антитела против CD37, раз в неделю в рамках трехнедельного цикла, причем:
 - a) 0,4 мг/кг иммуноконъюгата вводят на первой неделе, 0,2 мг/кг вводят на второй неделе и 0,2 мг/кг вводят на третьей неделе;
 - b) 0,2 мг/кг иммуноконъюгата вводят на первой неделе, 0,2 мг/кг вводят на второй неделе и 0,2 мг/кг вводят на третьей неделе;
 - c) 0,3 мг/кг иммуноконъюгата вводят на первой неделе, 0,3 мг/кг вводят на второй неделе и 0,3 мг/кг вводят на третьей неделе;
 - d) 0,3 мг/кг иммуноконъюгата вводят на первой неделе, 0,3 мг/кг вводят на второй неделе и 0,2 мг/кг вводят на третьей неделе;
 - e) 0,3 мг/кг иммуноконъюгата вводят на первой неделе, 0,2 мг/кг вводят на второй неделе и 0,2 мг/кг вводят на третьей неделе;
 - f) 0,4 мг/кг иммуноконъюгата вводят на первой неделе, 0,3 мг/кг вводят на второй неделе и 0,3 мг/кг вводят на третьей неделе;
 - g) 0,4 мг/кг иммуноконъюгата вводят на первой неделе, 0,3 мг/кг вводят на второй неделе и 0,2 мг/кг вводят на третьей неделе;
 - h) 0,5 мг/кг иммуноконъюгата вводят на первой неделе, 0,3 мг/кг вводят на второй неделе и 0,2 мг/кг вводят на третьей неделе;
 - i) 0,5 мг/кг иммуноконъюгата вводят на первой неделе, 0,2 мг/кг вводят на второй неделе и 0,2 мг/кг вводят на третьей неделе; или
 - j) 0,6 мг/кг иммуноконъюгата вводят на первой неделе, 0,2 мг/кг вводят на второй неделе и 0,2 мг/кг вводят на третьей неделе;причем иммуноконъюгат содержит (i) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий VH-CDR1, содержащую аминокислотную

последовательность SEQ ID NO:2, VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3, VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4, VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6, и VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, и (ii) майтансиноид.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.
3. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10.
4. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит полноразмерную тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11.
5. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит полноразмерную легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:12.
6. Способ по п. 1, отличающийся тем, что антитело содержит легкую цепь, содержащую ту же аминокислотную последовательность, что и легкая цепь, кодируемая плазмидой phuCD37-3LC, депонированной в АТСС под номером РТА-10722, и тяжелую цепь, содержащую ту же аминокислотную последовательность, что и тяжелая цепь, кодируемая phuCD37-3HCv1.0, депонированной в АТСС под номером РТА-10723.
7. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что майтансиноид представляет собой DM1.
8. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что майтансиноид связан с антителом или его антигенсвязывающим фрагментом посредством линкера SMCC.

9. Способ по п. 1, отличающийся тем, что антитело содержит полноразмерную тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11, и полноразмерную легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:12, причем майтансиноид представляет собой DM1, и причем DM1 связан с антителом посредством линкера SMCC.
10. Способ по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что иммуноконъюгат содержит 1-10 молекул майтансиноида на антитело.
11. Способ по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере два иммуноконъюгата, и указанные иммуноконъюгаты содержат в среднем 3-4 молекулы майтансиноида на антитело.
12. Способ по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере два иммуноконъюгата, и указанные иммуноконъюгаты содержат в среднем 3,5 молекулы майтансиноида на антитело.
13. Способ по любому из пп. 1-12, отличающийся тем, что иммуноконъюгат вводят в течение шести трехнедельных циклов.
14. Способ по любому из пп. 1-13, отличающийся тем, что иммуноконъюгат вводят внутривенно.
15. Способ по любому из пп. 1-14, отличающийся тем, что иммуноконъюгат вводят в комбинации с терапевтическим средством на основе антитела против CD20.
16. Способ по п. 15, отличающийся тем, что терапевтическое средство на основе антитела против CD20 и иммуноконъюгат вводят в отдельных фармацевтических композициях.
17. Способ по п. 15 или 16, отличающийся тем, что указанное терапевтическое средство на основе антитела против CD20 представляет собой ритуксимаб.
18. Способ по п. 17, отличающийся тем, что вводят 375 мг/м^2 ритуксимаба.
19. Способ по любому из пп. 17-18, отличающийся тем, что ритуксимаб вводят один раз в три недели.

20. Способ по любому из пп. 17-19, отличающийся тем, что ритуксимаб вводят в первый день трехнедельного цикла.
21. Способ по любому из пп. 17-20, отличающийся тем, что иммуноконъюгат и ритуксимаб вводят в один и тот же день.
22. Способ по любому из пп. 17-19, отличающийся тем, что ритуксимаб вводят после введения иммуноконъюгата.
23. Способ по любому из пп. 17-22, отличающийся тем, что ритуксимаб вводят в течение шести трехнедельных циклов.
24. Способ по любому из пп. 17-22, отличающийся тем, что ритуксимаб вводят один раз в четыре недели (один месяц), один раз каждые два месяца или один раз каждые три месяца.
25. Способ по п. 15 или 16, отличающийся тем, что указанное терапевтическое средство на основе антитела против CD20 представляет собой антигенсвязывающий фрагмент ритуксимаба или биоаналог ритуксимаба.
26. Способ по п. 15 или 16, отличающийся тем, что указанное терапевтическое средство на основе антитела против CD20 представляет собой офатумумаб, обинутузумаб, велтузумаб, антигенсвязывающий фрагмент офатумумаба, обинутузумаба или велтузумаба или биоаналог офатумумаба, обинутузумаба или велтузумаба.
27. Способ по п. 1, отличающийся тем, что фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере два иммуноконъюгата, и указанные иммуноконъюгаты содержат в среднем 3-4 молекулы майтансиноида на антитело, причем антитело содержит полноразмерную тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11, и полноразмерную легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:12, причем майтансиноид представляет собой DM1, и DM1 связан с антителом посредством линкера SMCC, причем иммуноконъюгат вводят в комбинации с 375 мг/м² ритуксимаба, вводимого один раз в три недели в первый день трехнедельного цикла после введения иммуноконъюгата.

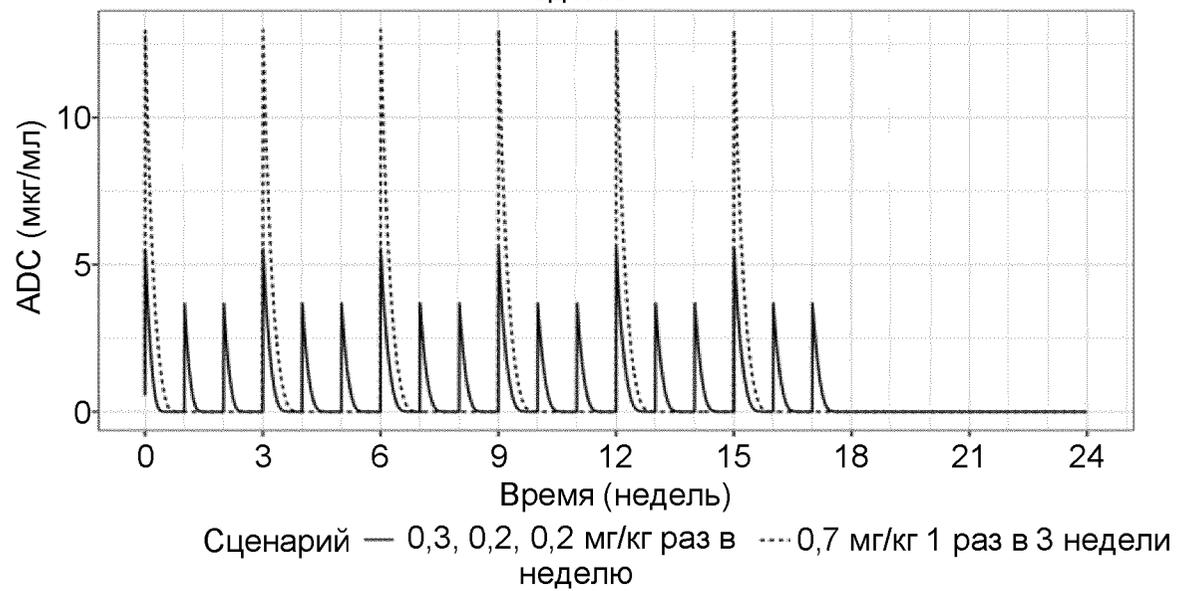
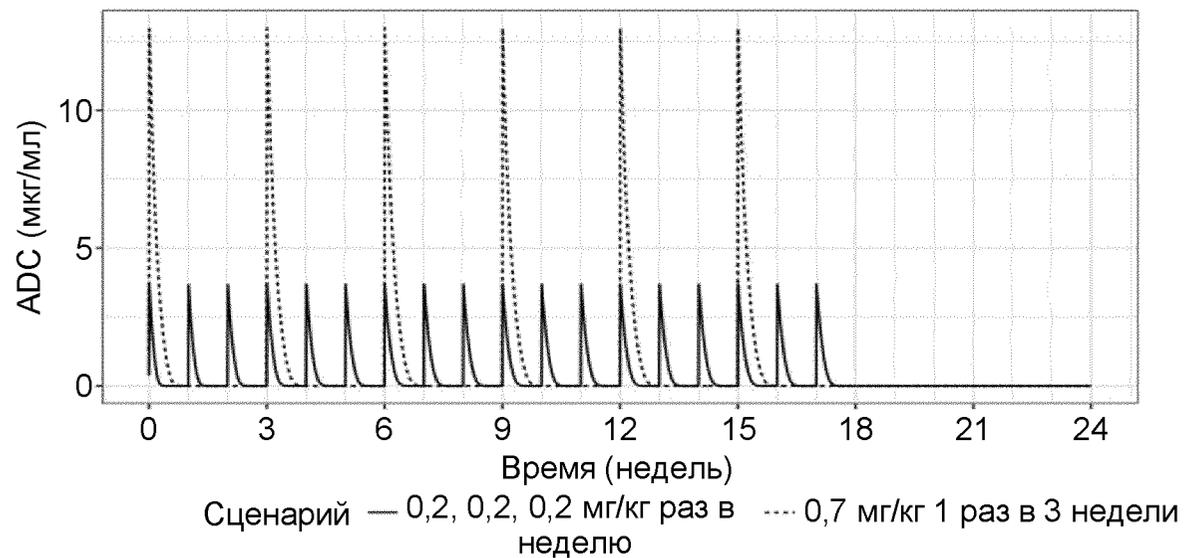
28. Способ по любому из пп. 1-27, дополнительно включающий введение кортикостероида пациенту.
29. Способ по п. 28, отличающийся тем, что кортикостероид вводят до введения иммуноконъюгата.
30. Способ по п. 29, отличающийся тем, что кортикостероид вводят за приблизительно 30-60 минут до введения иммуноконъюгата.
31. Способ по любому из пп. 28-30, отличающийся тем, что иммуноконъюгат вводят внутривенно, а кортикостероид вводят незадолго до или после вливания.
32. Способ по любому из пп. 28-31, отличающийся тем, что кортикостероид вводят после введения иммуноконъюгата.
33. Способ по п. 32, отличающийся тем, что кортикостероид вводят через приблизительно один-четыре дня после введения иммуноконъюгата.
34. Способ по п. 32, отличающийся тем, что кортикостероид вводят на 2 и 3 сутки после введения иммуноконъюгата.
35. Способ по любому из пп. 28-34, отличающийся тем, что кортикостероид выбран из группы, состоящей из преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, беклометазона, бетаметазона, дексаметазона, флудрокортизона, гидрокортизона и триамцинолона.
36. Способ по п. 35, отличающийся тем, что кортикостероид представляет собой дексаметазон.
37. Способ по любому из пп. 1-36, дополнительно включающий введение фактора роста пациенту.
38. Способ по п. 37, отличающийся тем, что фактор роста выбран из группы, состоящей из гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКСФ), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМКСФ), макрофагального колониестимулирующего фактора (МКСФ), филграстима и пэгфилграстима.

39. Способ по п. 38, отличающийся тем, что фактор роста представляет собой ГКСФ.
40. Способ по любому из пп. 1-39, отличающийся тем, что рак представляет собой В-клеточное злокачественное новообразование.
41. Способ по любому из пп. 1-39, отличающийся тем, что рак представляет собой лейкоз или лимфому.
42. Способ по любому из пп. 1-39, отличающийся тем, что рак представляет собой неходжкинскую лимфому (НХЛ).
43. Способ по любому из пп. 1-39, отличающийся тем, что рак представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL).
44. Способ по п. 42 или 43, отличающийся тем, что НХЛ является рецидивирующей НХЛ или DLBCL является рецидивирующей DLBCL.
45. Способ по п. 42 или 43, отличающийся тем, что НХЛ является рефрактерной НХЛ или DLBCL является рефрактерной DLBCL.
46. Способ по любому из пп. 1-39, отличающийся тем, что рак выбран из группы, состоящей из рецидивирующей и/или рефрактерной DLBCL, фолликулярной лимфомы (FL), лимфомы из клеток маргинальной зоны/лимфоидной ткани слизистых оболочек (MZL/MALT) или лимфомы из клеток зоны мантии (MCL).
47. Способ по любому из пп. 1-39, отличающийся тем, что рак выбран из группы, состоящей из лимфобластного лейкоза/лимфомы из предшественников В-клеток и зрелых В-клеточных новообразований, например, В-клеточного хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ)/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL), В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, лимфоплазмочитарной лимфомы, лимфомы из клеток зоны мантии (MCL), фолликулярной лимфомы (FL), включая низкодифференцированную, высокодифференцированную FL и FL с промежуточной степенью дифференцировки, лимфому из клеток центра кожного фолликула, В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны (типа MALT, узлового и селезеночного типа), волосатоклеточного лейкоза, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы Беркитта,

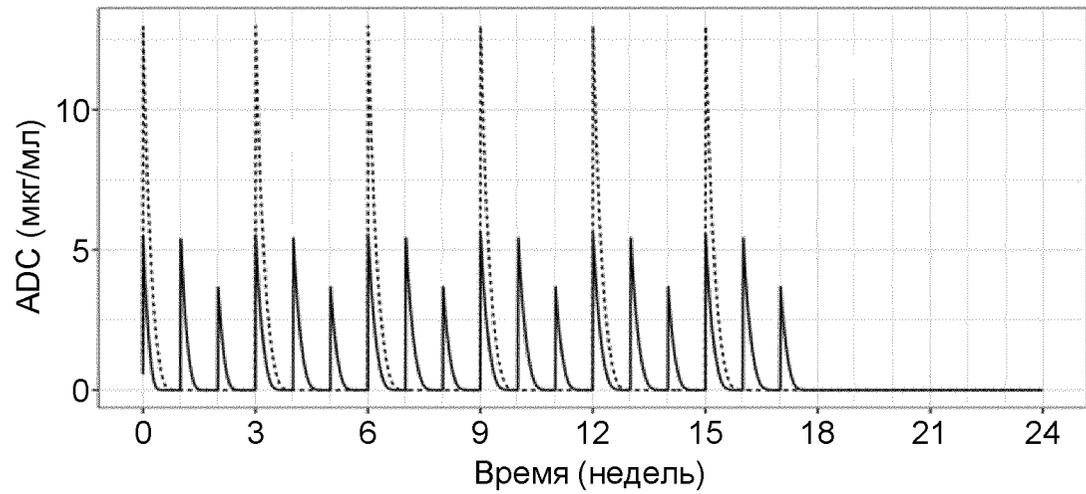
плазмацитомы, плазмноклеточной миеломы, посттрансплантационного лимфопролиферативного расстройства, макроглобулинемии Вальденстрёма и анапластической крупноклеточной лимфомы (ALCL).

48. Способ по любому из пп. 1-47, отличающийся тем, что рак экспрессирует CD37.
49. Способ по любому из пп. 1-48, отличающийся тем, что еженедельное введение иммуноконъюгата антитела против CD37 поддерживает воздействие на протяжении трех недель.
50. Способ по любому из пп. 1-49, отличающийся тем, что еженедельное введение иммуноконъюгата антитела против CD37 ограничивает нейтропению.
51. Способ по любому из пп. 1-50, отличающийся тем, что иммуноконъюгат антитела против CD37 вводят раз в неделю в рамках трехнедельного цикла в течение по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти, по меньшей мере десяти, по меньшей мере одиннадцати или по меньшей мере двенадцати трехнедельных циклов.
52. Способ по п. 51, дополнительно включающий введение иммуноконъюгата антитела против CD37 в дозе 0,7 мг/кг один раз каждые три недели после по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти, по меньшей мере десяти, по меньшей мере одиннадцати или по меньшей мере двенадцати трехнедельных циклов еженедельного введения.
53. Способ по любому из пп. 1-51, отличающийся тем, что иммуноконъюгат антитела против CD37 вводят раз в неделю в рамках трехнедельного цикла до наблюдения полноценного ответа, частичного ответа или стабилизации заболевания, а затем иммуноконъюгат антитела против CD37 вводят в дозе 0,7 мг/кг один раз каждые три недели.

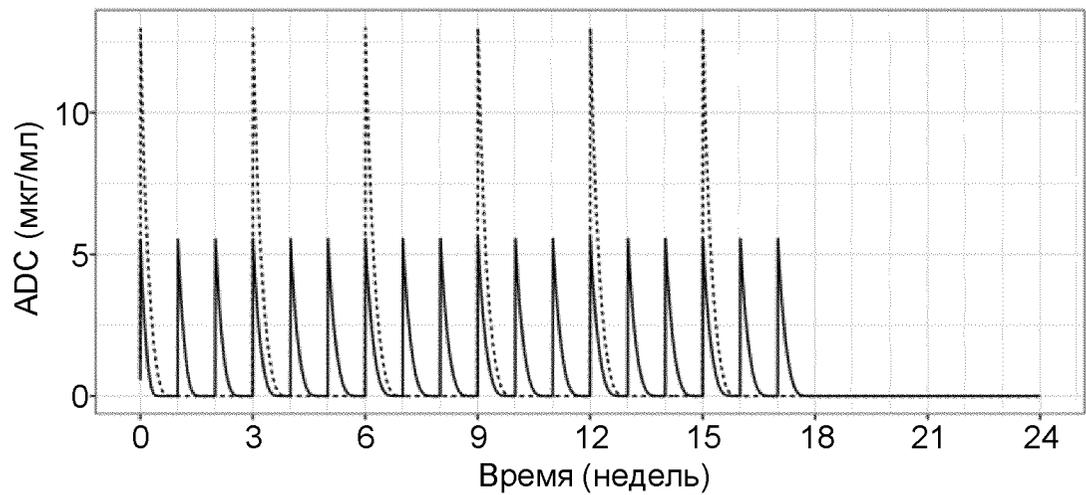
Фигура 1



Фигура 2

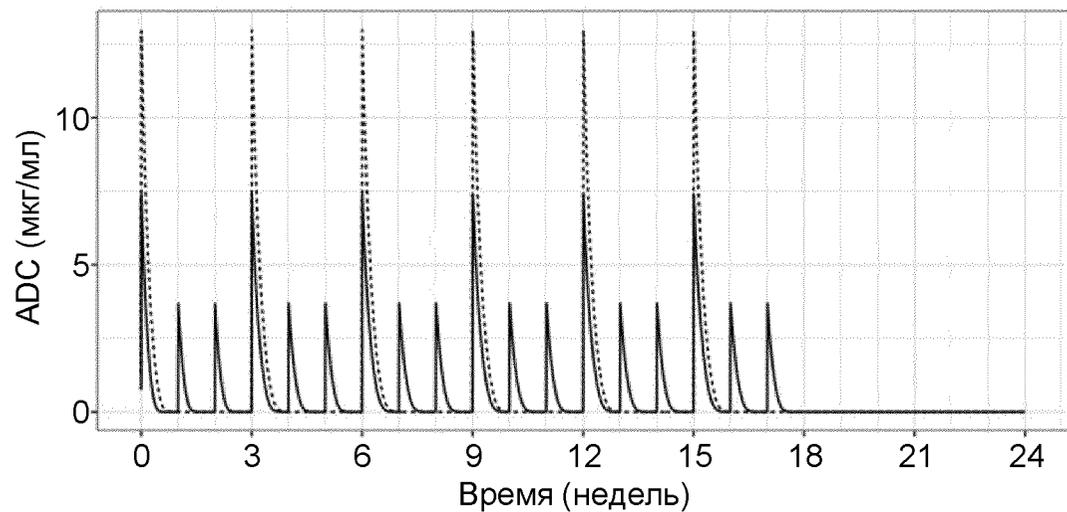


Сценарий — 0,3, 0,3, 0,2 мг/кг раз в неделю ···· 0,7 мг/кг 1 раз в 3 недели

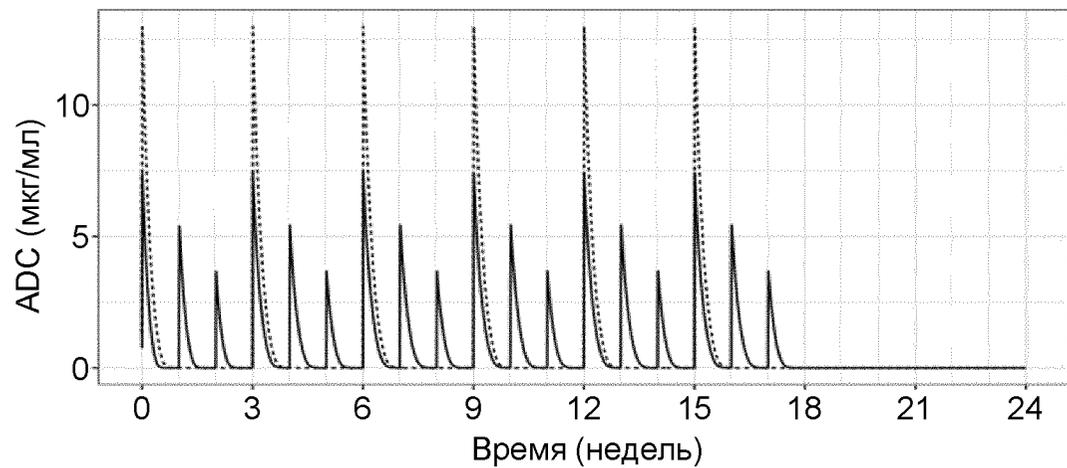


Сценарий — 0,3, 0,3, 0,3 мг/кг раз в неделю ···· 0,7 мг/кг 1 раз в 3 недели

Фигура 3

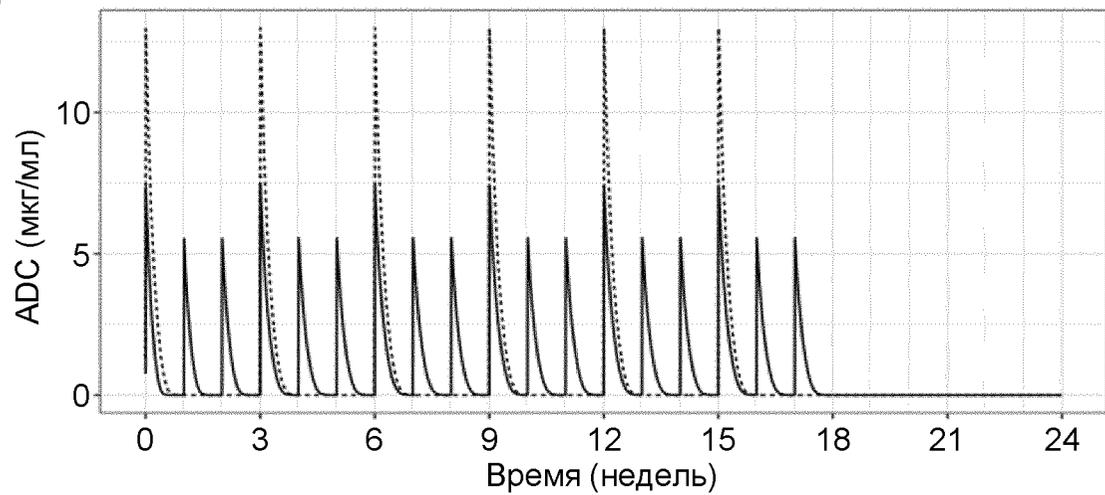


Сценарий — 0,4, 0,2, 0,2 мг/кг раз в --- 0,7 мг/кг 1 раз в 3 недели неделю

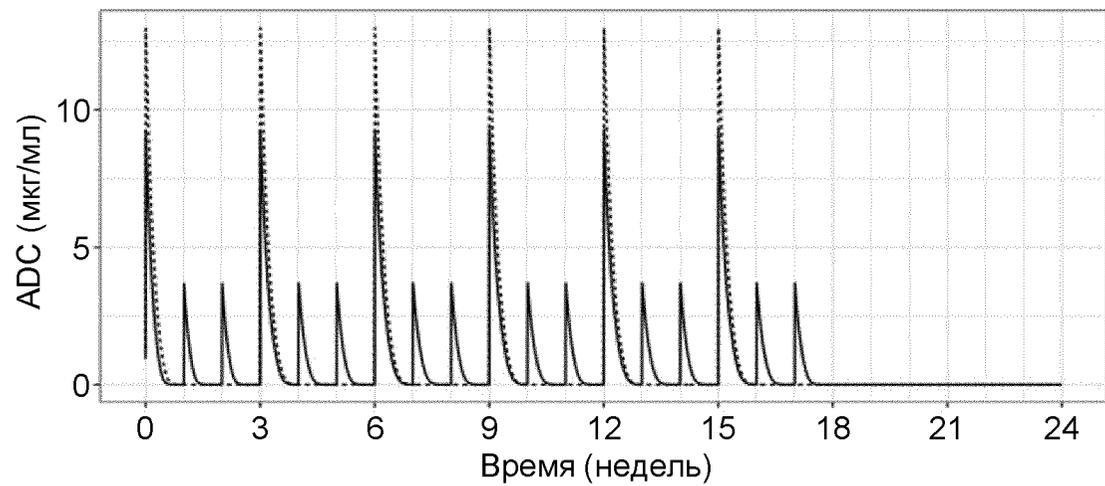


Сценарий — 0,4, 0,3, 0,2 мг/кг раз в --- 0,7 мг/кг 1 раз в 3 недели неделю

Фигура 4

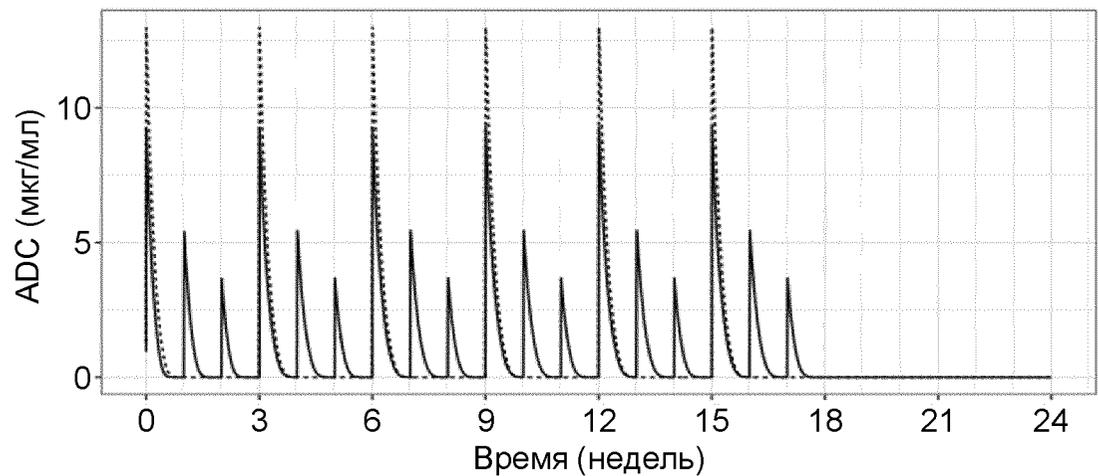


Сценарий — 0,4, 0,3, 0,3 мг/кг раз в --- 0,7 мг/кг 1 раз в 3 недели
неделю

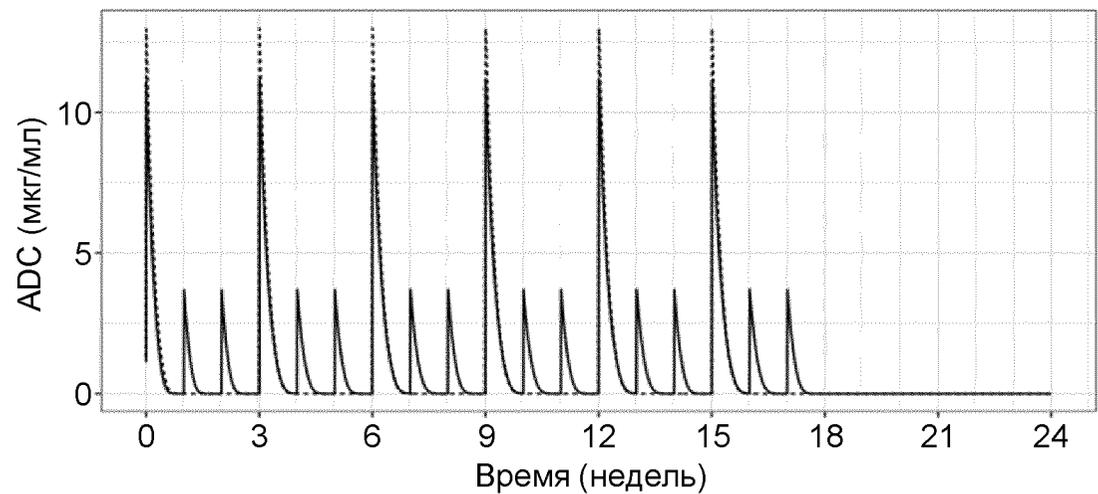


Сценарий — 0,5, 0,2, 0,2 мг/кг раз в --- 0,7 мг/кг 1 раз в 3 недели
неделю

Фигура 5

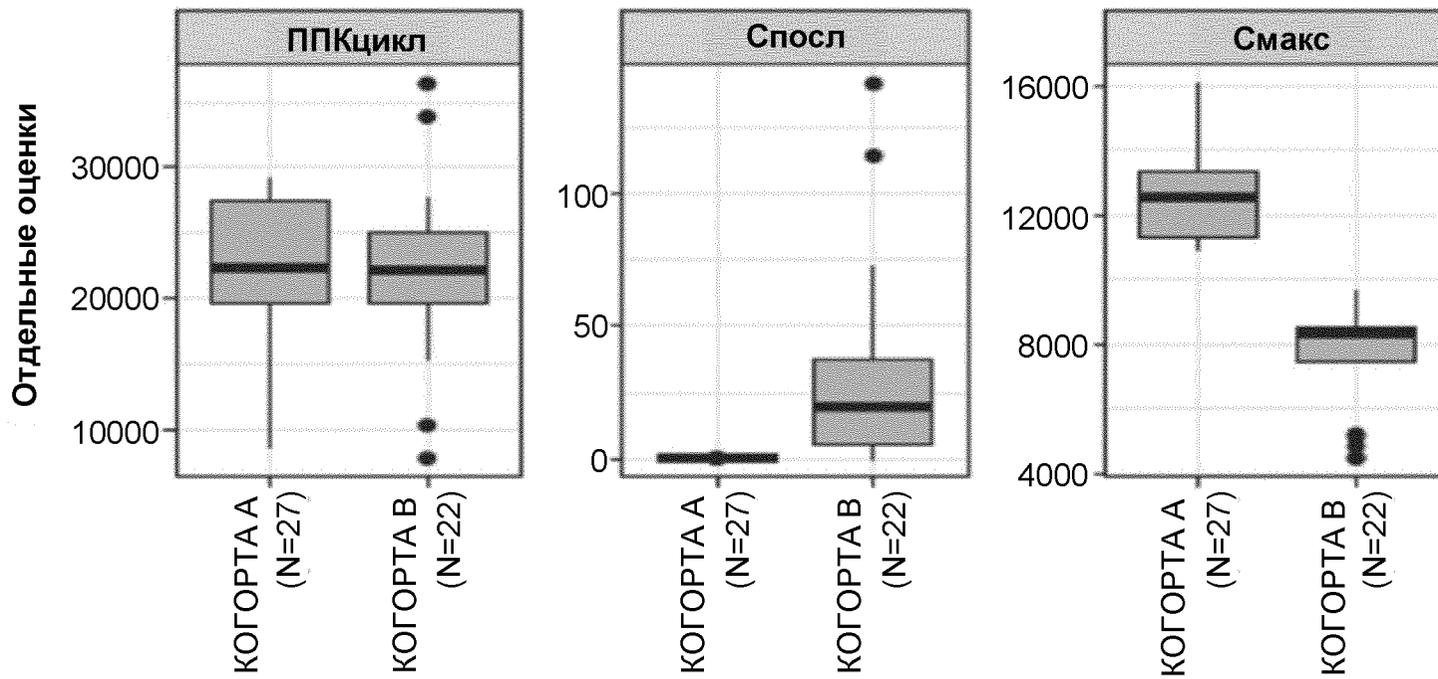


Сценарий — 0,5, 0,3, 0,2 мг/кг раз в --- 0,7 мг/кг 1 раз в 3 недели
неделю

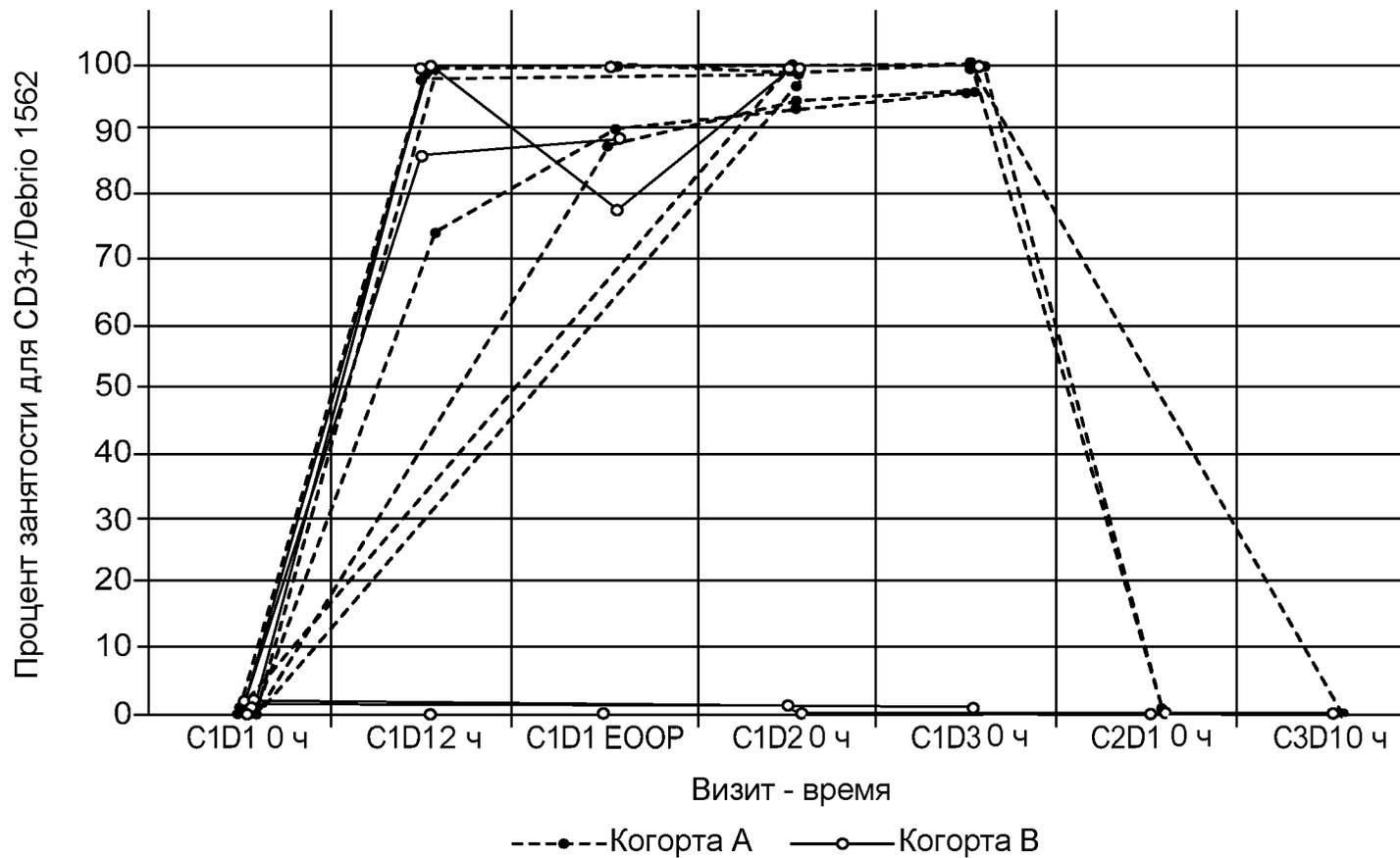


Сценарий — 0,6, 0,2, 0,2 мг/кг раз в --- 0,7 мг/кг 1 раз в 3 недели
неделю

Фигура 6



Фигура 7



Фигура 8

