

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202190040 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.03.30

(22) Дата подачи заявки
2018.06.14

(51) Int. Cl. *A61P 39/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/5517 (2006.01)
A61K 47/68 (2017.01)

(54) СХЕМЫ ДОЗИРОВАНИЯ ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ ADC К CD25

(31) 1709439.2; 1709441.8; 1710496.9;
1710493.6; 1720541.0; 1720544.4;
1803298.7

(32) 2017.06.14; 2017.06.14; 2017.06.30;
2017.06.30; 2017.12.08; 2017.12.08;
2018.02.28

(33) GB

(86) PCT/EP2018/065862

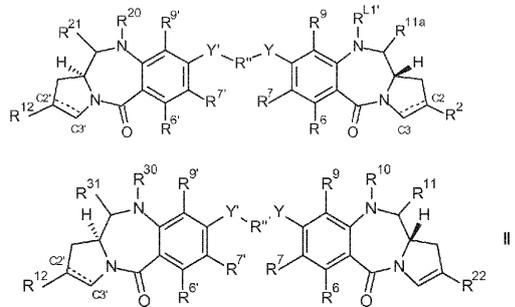
(87) WO 2018/229218 2018.12.20

(71) Заявитель:
АДС ТЕРАПЬЮТИКС СА (СН);
МЕДИМЬОН ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:
Фейнголд Джей Маршалл (US),
Вюртнер Йенс (СН)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к новым схемам дозирования для лечения патологических состояний, таких как рак, с применением конъюгатов антитело-лекарственное средство (ADC). В частности, настоящее изобретение относится к новым схемам дозирования для введения ADC, которые связываются с CD25 (CD25-ADC).



A1

202190040

202190040

A1

СХЕМЫ ДОЗИРОВАНИЯ ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ ADC К CD25

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к новым схемам дозирования для лечения патологических состояний, таких как рак, с применением конъюгатов антитело-лекарственное средство (ADC). В частности, настоящее изобретение относится к новым схемам дозирования для введения ADC, которые связываются с CD25 (CD25-ADC).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Терапия антителами

Терапия антителами (терапевтические средства на основе антител) была разработана для нацеленного (таргетного) лечения субъектов с раком, иммунологическими и ангиогенными нарушениями (Carter, P. (2006) *Nature Reviews Immunology* 6:343-357). Применение конъюгатов антитело-лекарственное средство (ADC), т. е. иммуноконъюгатов, для локальной доставки цитотоксических или цитостатических агентов, т. е. лекарственных средств для уничтожения или ингибирования опухолевых клеток в лечении рака, нацеливает доставку лекарственной группы в опухоли, а также внутриклеточное накопление в них, в то время как системное введение этих лекарственных агентов в неконъюгированной форме может привести к неприемлемым уровням токсичности для нормальных клеток (Xie *et al* (2006) *Expert. Opin. Biol. Ther.* 6(3):281-291; Kovtun *et al* (2006) *Cancer Res.* 66(6):3214-3121; Law *et al* (2006) *Cancer Res.* 66(4):2328-2337; Wu *et al* (2005) *Nature Biotech.* 23(9):1137-1145; Lambert J. (2005) *Current Opin. in Pharmacol.* 5:543-549; Hamann P. (2005) *Expert Opin. Ther. Patents* 15(9):1087-1103; Payne, G. (2003) *Cancer Cell* 3:207-212; Trail *et al* (2003) *Cancer Immunol. Immunother.* 52:328-337; Syrigos and Epenetos (1999) *Anticancer Research* 19:605-614).

CD25

CD25, трансмембранный белок типа I, присутствует на активированных Т- и В-клетках, некоторых тимоцитах, миелоидных предшественниках и олигодендроцитах. На активированных Т-клетках он образует гетеродимеры с бета- и гамма-субъединицами (CD122 и CD132) с образованием, таким образом, высокоаффинного рецептора к ИЛ2. Этот лиганд представляет собой фактор выживания для активированных Т-клеток, поскольку удаление ИЛ-2 приводит к немедленной гибели этих клеток.

В случае В-клеток CD25 физиологически экспрессируется на ранних стадиях развития поздних про-В и пре-В-клеток. Злокачественные новообразования, возникающие на этой стадии дифференцировки В-клеток, также могут экспрессировать CD25. Поражения, обусловленные тучными клетками, также являются CD25-положительными, что, соответственно, считается ключевым диагностическим критерием для определения

системного мастоцитоза. Сообщается, что при лимфомах Ходжкина (ЛХ) CD25 не экспрессируется в клетках Ходжкина/Рид-Штернберга при узловой лимфоме Ходжкина с лимфоидным преобладанием (NLPHL), в то время как этот же тип клеток экспрессирует CD25 на разных уровнях при классических лимфомах Ходжкина, относящихся к типу со смешанной насыщенностью клетками. Сообщается, что общие уровни экспрессии ниже, чем в инфильтрирующих опухоль лимфоцитах (TIL), что может приводить к проблемам с обнаружением CD25-опухолевых клеток в этих случаях (Levi et al., Merz et al, 1995).

Экспрессия антигена-мишени также была зарегистрирована для нескольких подтипов неходжкинских лимфом (НХЛ), происходящих из В- и Т-клеток, т. е. хронического В-клеточного лимфолейкоза, лейкоза ворсистых клеток, мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы/хронического лимфоцитарного лейкоза, а также Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых и анапластической крупноклеточной лимфомы.

CD25 может быть локализован на мембране, при этом некоторый уровень экспрессии наблюдают в цитоплазме. Растворимый CD25 также может наблюдаться вне клеток, например, в сыворотке.

Варианты терапевтического применения ADC к CD25

Была описана эффективность конъюгата антитело-лекарственное средство, содержащего антитело к CD25 (ADC к CD25), например, в лечении рака - см., например, WO2014/057119, WO2016/083468 и WO2016/166341.

Продолжаются исследования по дальнейшему улучшению эффективности, переносимости и клинической применимости ADC к CD25. С этой целью авторы настоящего изобретения определили клинически предпочтительные схемы (режимы) дозирования для введения ADC к CD25.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

В ходе лечения субъектов с применением CD25-ADC авторы настоящего изобретения разработали схемы дозирования, которые обеспечивают улучшенную эффективность, действенность и/или переносимость лечения CD25-ADC. Интересно отметить, что было обнаружено, что параметры, необходимые для оптимальной эффективности, действенности и/или переносимости лечения, различались в подгруппах показаний.

Лейкозы

Во время лечения когорты субъектов-людей с рецидивирующим или рефрактерным CD25⁺ острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) с применением однократной дозы CD25-ADC на 3-недельный цикл лечения, авторы настоящего изобретения отметили группу субъектов, у которых наблюдалось кратковременное значительное снижение количества

периферических миелобластов и миелобластов костного мозга с последующим увеличением количества миелобластов до запланированной последующей дозы. Это наблюдение было связано с анализом фармакокинетики (ФК), свидетельствующим о том, что вводимый CD25-ADC быстро выводился из кровотока субъектов.

Соответственно, авторы настоящего изобретения искали измененную схему дозирования для улучшения эффективности лечения CD25-ADC. Данные, собранные на ряде различных ксенотрансплантатных моделей CD25⁺ пролиферативного заболевания на мышцах, указывают на то, что введение CD25-ADC в виде однократной дозы в день 1 цикла лечения привело к эффективному лечению, при этом введение идентичной общей дозы AD25-ADC в виде ряда меньших частичных доз привело к более высоким уровням смертности (см. Фигуры 2 и 3).

Тем не менее, авторы настоящего изобретения сделали вывод, что фракционирование дозы CD25-ADC и ее введение с более равномерными интервалами на всем протяжении цикла лечения приведет к улучшенной эффективности воздействия лекарственного средства, сохраняющейся на всем протяжении цикла лечения. Кроме того, ожидается, что при применении схемы фракционированного дозирования более постоянное воздействие на протяжении интервала дозировки и сниженные максимальные уровни приведут к уменьшению токсичности, ассоциированной с максимальными уровнями воздействия.

Без привязки к какой-либо теории, применение таких схем фракционированного дозирования потенциально особенно предпочтительно при таких заболеваниях как острый лейкоз, при котором быстрая выработка циркулирующих миелобластов действует как антигенный приемник для CD25-ADC. Кроме того, нормальные T-reg клетки экспрессируют CD25 и, следовательно, также могут действовать как антигенный приемник, вносящий вклад в быстрый клиренс ADC. Кроме того, прямой доступ CD25-ADC к месту действия, обеспечиваемый присутствием лейкозных миелобластов преимущественно в системном кровотоке, позволяет легко поддерживать эффективные концентрации лекарственного средства в месте действия с помощью фракционированного дозирования. Это согласуется с изучением или внедрением схем фракционированного дозирования в некоторых других способах лечения пациентов с лейкозом (Frey F, et al. Реферат 7002. Представлено на: ASCO Annual Meeting; June 3-7, 2016; Chicago; Aue G, et al. *Haematologica* February 2010 95: 329-332; Taksin A, et al. *Leukemia* (2007) 21, 66–71. Опубликовано в Интернете 19 октября 2006).

Соответственно, часть предмета настоящего изобретения относится к применению CD25-ADC в схемах фракционированного дозирования для лечения заболевания,

например, пролиферативных заболеваний. Ожидается, что эти фракционированные схемы будут ассоциированы с рядом клинических преимуществ, включая улучшенную эффективность, уменьшенную токсичность и побочные эффекты, а также с последующим расширением популяции, подходящей для лечения, для включения субъектов с непереносимостью более значительных побочных эффектов известных схем дозирования.

Согласно первому аспекту настоящего изобретения предложен способ лечения пролиферативного заболевания у субъекта, причем указанный способ включает введение субъекту CD25-ADC, при этом указанный CD25-ADC вводят субъекту в схеме фракционированного дозирования.

CD25-ADC может представлять собой ADCX25, описанный в настоящей заявке.

В настоящей заявке термин «схема фракционированного дозирования» используется для описания схемы дозирования, при которой общую дозу CD25-ADC, вводимую в течение цикла лечения, вводят в виде серии из двух или более частичных доз в течение цикла лечения. В настоящей заявке термин «частичная доза» используется для обозначения дозы ADC, которая является частью общей дозы ADC, которая должна быть введена в цикле лечения. Сумма всех частичных доз, доставленных в цикле лечения, равна общей дозе. Схема фракционированного дозирования отличается от схемы «однократного» дозирования, при которой общую дозу CD25-ADC, вводимую в цикле лечения, вводят в виде однократной дозы в начале цикла лечения.

Предпочтительно общую дозу CD25-ADC вводят в виде частичных доз одинакового размера, равномерно распределенных на всем протяжении цикла лечения. Особенно предпочтительным является введение субъекту один раз в неделю. В некоторых случаях общую дозу CD25-ADC вводят на протяжении трехнедельного цикла лечения в виде 3 равных частичных доз, при этом частичную дозу вводят один раз в неделю. Например, при введении частичной дозы в дни 1, 8 и 15 3-недельного цикла лечения. Другие признаки схем фракционированного дозирования обсуждаются в настоящей заявке.

Субъект может представлять собой человека. Субъект может иметь рак или могло быть определено, что он имеет рак. Субъект может иметь или может быть определено, что он имеет CD25⁺ рак или CD25⁺ ассоциированные с опухолью неопухолевые клетки, такие как CD25⁺ инфильтрирующие Т-клетки.

Предпочтительно схемы фракционированного дозирования, описанные в настоящей заявке, применяют, если субъект имеет, предположительно имеет (есть подозрение на) или у него диагностирован лейкоз. Например, субъект может иметь лейкоз, у него может быть подозрение на лейкоз или у него может быть диагностирован лейкоз ворсистых клеток (волосатоклеточный лейкоз, НСL), вариант лейкоза ворсистых клеток (НСL-v) и

острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), такой как положительный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph⁺ ОЛЛ) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph⁻ ОЛЛ).

Пролиферативное заболевание может представлять собой CD25⁺ ОМЛ.

Пролиферативное заболевание может представлять собой CD25⁺ ОЛЛ.

Согласно другим менее предпочтительным вариантам реализации субъект может иметь лимфому, может иметь подозрение на лимфому или у него может быть диагностирована лимфома. Например, неходжкинская лимфома, такая как диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL), фолликулярная лимфома (FL), лимфома из клеток мантийной зоны (MCL), хроническая лимфоцитарная лимфома (ХЛЛ) и В-клеточная лимфома из клеток краевой зоны (MZBL).

Пролиферативное заболевание может быть резистентным, рецидивирующим или рефрактерным.

В некоторых случаях у субъекта диагностировано пролиферативное заболевание до начала лечения с применением CD25-ADC.

В некоторых случаях способ дополнительно включает введение второго противоракового соединения в комбинации с CD25-ADC.

В некоторых случаях схема фракционированного дозирования уменьшает токсичность лечения или побочные эффекты по сравнению со схемой введения однократной дозы на цикл лечения.

В некоторых случаях схема фракционированного дозирования увеличивает эффективность лечения по сравнению со схемой введения однократной дозы на цикл лечения.

В некоторых случаях CD25-ADC вводят внутривенно.

Согласно второму аспекту настоящего изобретения предложен способ уменьшения токсичности и/или побочных эффектов, ассоциированных с введением CD25-ADC субъекту, причем указанный способ включает введение CD25-ADC в схеме фракционированного дозирования, определенной в настоящей заявке.

Согласно третьему аспекту настоящего изобретения предложен способ повышения эффективности лечения, ассоциированного с введением CD25-ADC субъекту, причем указанный способ включает введение CD25-ADC в схеме фракционированного дозирования, определенной в настоящей заявке.

Согласно четвертому аспекту настоящего изобретения предложен способ отбора субъекта для лечения с помощью схемы фракционированного дозирования, описанной в

настоящей заявке, причем указанный способ отбора включает отбор для лечения субъектов, у которых CD25 экспрессируется в ткани, представляющей интерес.

Согласно пятому аспекту настоящего изобретения предложен упакованный фармацевтический продукт, содержащий CD25-ADC, описанный в настоящей заявке, в комбинации с этикеткой или вкладышем, указывающим, что CD25-ADC следует вводить в схеме фракционированного дозирования.

Согласно настоящему изобретению также предложен набор, содержащий: первое лекарственное средство, содержащее CD25-ADC; и необязательно, вкладыш в упаковку или этикетку, содержащую инструкции по введению CD25-ADC в схеме фракционированного дозирования, описанной в настоящей заявке.

Согласно шестому аспекту настоящего изобретения предложен CD25-ADC, определенный в настоящей заявке, для применения в способе лечения, описанном в настоящей заявке.

Согласно седьмому аспекту настоящего изобретения предложено применение CD25-ADC, определенного в настоящей заявке, в получении лекарственного средства для применения в способе лечения, описанном в настоящей заявке.

Лимфомы

Во время лечения когорты субъектов с рецидивирующей или рефрактерной неходжкинской лимфомой с применением однократной дозы ADC на 3-недельный цикл лечения, авторы настоящего изобретения отметили, что повторное дозирование каждые три недели плохо переносится или не является необходимым при дозах 120 мкг/кг и выше:

– Из шести пациентов с ответом на лечение, получивших 120 мкг/кг (четыре полных ремиссии, две частичные ремиссии), четверым потребовалась отсрочка по меньшей мере одной дозы во время лечения (с 3 по 7 циклы лечения) из-за нежелательных явлений, и у двоих лечение было прекращено.

– Из трех пациентов, получивших 150 мкг/кг, получили от 2 до 3 циклов лечения ADC, прежде чем потребовалась отсрочка дозы из-за побочных эффектов. Отсрочка в конечном итоге привела к исключению из исследования вследствие медленного разрешения разных видов токсичности.

– Из 6 пациентов, получивших 200 мкг/кг, пять достигли полного ответа, а другие достигли частичного ответа. Однако все пациенты имели некоторые признаки токсичности в конце второго или третьего цикла лечения.

Кроме того, фармакокинетические исследования свидетельствуют о том, что ADC не выводится быстро из кровотока, при этом остаточные уровни в конце каждого 3-

недельного цикла лечения поддерживаются на относительно высоком уровне или даже постепенно увеличиваются с каждым циклом лечения.

Соответственно, авторы настоящего изобретения пришли к выводу, что уменьшение дозы ADC и/или увеличение длительности каждого цикла лечения обеспечит более эффективное длительное лечение субъектов, имеющих лимфому, предусматривая целесообразное воздействие ADC, чтобы обеспечить эффективность при максимальном увеличении долгосрочной переносимости в результате уменьшения накопления ADC.

Соответственно, часть предмета настоящего изобретения относится к применению ADC в схемах с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования для лечения пролиферативных заболеваний, в частности, лимфом. Ожидается, что эти схемы с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности будут ассоциированы с рядом клинических преимуществ, включая уменьшение токсичности и побочных эффектов, и последующим расширением популяции, подходящей для лечения, для включения субъектов с непереносимостью побочных эффектов известных схем дозирования.

Предпочтительно схемы с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования, описанные в настоящей заявке, применяют, если субъект имеет лимфому, имеет подозрение на лимфому или у него была диагностирована лимфома. Например, субъект может иметь лимфому, может иметь подозрение на лимфому или у него может быть диагностирована лимфома Ходжкина (ЛХ) или неходжкинская лимфома (НХЛ). НХЛ включает лимфомы, происходящие из обоих:

(1) В-клеточных линий, такие как диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL), фолликулярная лимфома (FL), лимфома из клеток мантийной зоны (MCL), хроническая лимфоцитарная лимфома (ХЛЛ), В-клеточная лимфома из клеток краевой зоны (MZBL); и

(2) Т-клеточных линий, такие как внеузловая Т-клеточная лимфома, кожные Т-клеточные лимфомы (синдром Сезари и грибовидная гранулема), анапластическая крупноклеточная лимфома, Т-клеточная лимфобластная лимфома, включая острую Т-клеточную лимфобластную лимфому (ATLL), и ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома.

Согласно восьмому аспекту настоящего изобретения предложен способ лечения пролиферативного заболевания у субъекта, причем указанный способ включает введение субъекту CD25-ADC, при этом указанный CD25-ADC вводят субъекту в схеме с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования.

CD25-ADC может представлять собой ADCX25, описанный в настоящей заявке.

В настоящей заявке термин «схема с уменьшением дозы» используется для описания схемы дозирования, при которой общая доза CD25-ADC, вводимая в первом цикле лечения (далее называется «начальная доза»), превышает общую дозу CD25-ADC, вводимую в одном или более последующих циклах лечения. Схема с уменьшением дозы отличается от схемы постоянного дозирования, при которой начальная доза такая же, как и общая доза, вводимая в каждом последующем цикле лечения (см. «Постоянное дозирование» («Constant») в таблице 1 ниже).

В некоторых случаях вводимую дозу уменьшают только в том случае, если субъект достиг по меньшей мере стабильного заболевания [SD] в конце предшествующего цикла лечения (т.е. SD или лучшего ответа, такого как PR или CR).

Предпочтительно начальную дозу уменьшают не более одного раза в течение лечения субъекта. В этих случаях общая доза после уменьшения дозы далее называется «уменьшенная доза».

В некоторых случаях дозу уменьшают после первого цикла лечения. Иными словами, начальную дозу вводят в первом цикле лечения, а уменьшенную дозу вводят во втором и последующих циклах лечения. Схема дозирования «Уменьшение дозы («Tarpeg») 6» в таблице 1 является примером такой схемы дозирования.

В некоторых случаях дозу уменьшают после второго цикла лечения. Иными словами, начальную дозу вводят в каждом из первого и второго циклов лечения, а уменьшенную дозу вводят в каждом из третьего и последующих циклов лечения. Схемы дозирования «С уменьшением дозы 3», «С уменьшением дозы 4», «С уменьшением дозы 5» и «С уменьшением дозы 10» в таблице 1 являются примерами такой схемы дозирования.

В некоторых случаях дозу уменьшают после третьего цикла лечения. Иными словами, начальную дозу вводят в каждом из первого, второго и третьего циклов лечения, а уменьшенную дозу вводят в каждом из четвертого и последующих циклов лечения. Схемы дозирования «С уменьшением дозы 8» и «С уменьшением дозы 9» являются примерами такой схемы дозирования.

В некоторых случаях начальная доза составляет по меньшей мере 120 мкг/кг. В некоторых случаях начальная доза составляет по меньшей мере 150 мкг/кг, например, по меньшей мере 200 мкг/кг. В некоторых случаях начальная доза составляет приблизительно 45, 60, 80, 120, 150 или 200 мкг/кг. В некоторых случаях уменьшенная доза составляет приблизительно 30, 40 или 60 мкг/кг. В некоторых случаях начальная доза составляет приблизительно 200 мкг/кг, а уменьшенная доза составляет приблизительно 60 мкг/кг. В некоторых случаях начальная доза составляет приблизительно 45 мкг/кг, а

уменьшенная доза составляет приблизительно 30 мкг/кг. В некоторых случаях начальная доза составляет приблизительно 60 мкг/кг, а уменьшенная доза составляет приблизительно 30 мкг/кг. В некоторых случаях начальная доза составляет приблизительно 80 мкг/кг, а уменьшенная доза составляет приблизительно 40 мкг/кг.

В некоторых случаях длительность каждого цикла лечения составляет 3 недели.

В некоторых случаях длительность каждого цикла лечения составляет 6 недель.

В настоящей заявке термин «схема с увеличением длительности дозирования» используется для описания схемы дозирования, при которой длительность первого цикла лечения (далее называется «начальная длительность») меньше, чем длительность одного или более последующих циклов лечения. Схема с увеличением длительности дозирования отличается от схемы постоянного дозирования, при которой начальная длительность такая же, как и длительность каждого последующего цикла лечения (см. «Постоянное дозирование» в таблице 2 ниже).

В некоторых случаях длительность цикла лечения увеличивается только в том случае, если субъект достиг по меньшей мере стабильного заболевания [SD] в конце предшествующего цикла лечения.

Предпочтительно длительность цикла лечения увеличивают не более одного раза в течение лечения субъекта. В этих случаях длительность цикла лечения после увеличения длительности далее называется «увеличенная длительность».

В некоторых случаях длительность цикла увеличивают после первого цикла лечения. Иными словами, первый цикл лечения представляет собой начальную длительность, а каждый из второго и последующих циклов лечения представляет собой увеличенную длительность. Схема дозирования «Длительная («Long») 4» в таблице 2 является примером такой схемы дозирования.

В некоторых случаях длительность цикла увеличивают после второго цикла лечения. Иными словами, каждый из первого и второго циклов лечения представляет собой начальную длительность, а каждый из третьего и последующих циклов лечения представляет собой увеличенную длительность. Схема дозирования «Длительный 3» в таблице 2 является примером такой схемы дозирования.

В некоторых случаях начальная длительность составляет 3 недели. В некоторых случаях увеличенная длительность составляет 6 недель.

Предпочтительно в схеме с уменьшением дозы или с увеличением длительности дозирования начальную дозу уменьшают не более одного раза, а длительность цикла лечения увеличивают не более одного раза в течение лечения субъекта.

В некоторых случаях вводимую дозу уменьшают и/или длительность цикла увеличивают только в том случае, если субъект достиг по меньшей мере стабильного заболевания [SD] в конце предшествующего цикла лечения.

В некоторых случаях уменьшение дозы и увеличение длительности выполняют после второго цикла лечения. Иными словами, каждый из первого и второго циклов лечения имеет начальную дозу и начальную длительность, а каждый из третьего и последующих циклов лечения имеет уменьшенную дозу и увеличенную длительность.

В некоторых случаях начальная доза составляет по меньшей мере 120 мкг/кг. В некоторых случаях начальная доза составляет по меньшей мере 150 мкг/кг, например, по меньшей мере 200 мкг/кг. В некоторых случаях начальная доза составляет приблизительно 120, 150 или 200 мкг/кг. В некоторых случаях уменьшенная доза составляет приблизительно 60 мкг/кг. В некоторых случаях начальная длительность составляет 3 недели, а увеличенная длительность составляет 6 недель. В некоторых случаях начальная доза и начальная длительность составляют, соответственно, приблизительно 120 мкг/кг и три недели, а уменьшенная доза и увеличенная длительность составляют, соответственно, приблизительно 60 мкг/кг и шесть недель. В некоторых случаях начальная доза и начальная длительность составляют, соответственно, приблизительно 150 мкг/кг и три недели, а уменьшенная доза и увеличенная длительность составляют, соответственно, приблизительно 60 мкг/кг и шесть недель.

Субъект может представлять собой человека. Субъект может иметь рак или могло быть определено, что он имеет рак. Субъект может иметь или могло быть определено, что он имеет CD25⁺ рак или CD25⁺ ассоциированные с опухолью неопухолевые клетки, такие как CD25⁺ инфильтрирующие клетки.

Предпочтительно схемы с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования, описанные в настоящей заявке, применяют, если субъект имеет, предположительно имеет или у него диагностирована лимфома. Например, субъект может иметь лимфому, может иметь подозрение на лимфому или у него может быть диагностирована лимфома Ходжкина или неходжкинская лимфома (НХЛ). НХЛ включает лимфомы, происходящие из обоих:

(1) В-клеточных линий, такие как диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL), фолликулярная лимфома (FL), лимфома из клеток мантийной зоны (MCL), хроническая лимфоцитарная лимфома (ХЛЛ), В-клеточная лимфома из клеток краевой зоны (MZBL); и

(2) Т-клеточных линий, такие как внеузловая Т-клеточная лимфома, кожные Т-клеточные лимфомы (синдром Сезари и грибовидная гранулема), анапластическая

крупноклеточная лимфома, Т-клеточная лимфобластная лимфома, включая острую Т-клеточную лимфобластную лимфому (ATLL), и ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома.

Субъект может иметь или было определено, что он имеет рецидивирующую или рефрактерную лимфому Ходжкина.

В некоторых случаях у субъекта диагностировано пролиферативное заболевание до начала лечения с применением CD25-ADC.

В некоторых случаях способ дополнительно включает введение второго противоракового соединения в комбинации с CD25-ADC.

В некоторых случаях схема с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования уменьшает токсичность лечения или побочные эффекты по сравнению со схемой с постоянным уровнем дозы и длительностью цикла.

В некоторых случаях схема с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования повышает эффективность лечения по сравнению со схемой с постоянным уровнем дозы и длительностью цикла.

В некоторых случаях CD25-ADC вводят внутривенно.

Согласно девятому аспекту настоящего изобретения предложен способ уменьшения токсичности и/или побочных эффектов, ассоциированных с введением CD25-ADC субъекту, причем указанный способ включает введение CD25-ADC в схеме с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования, определенной в настоящей заявке.

Согласно десятому аспекту настоящего изобретения предложен способ повышения эффективности лечения, ассоциированного с введением CD25-ADC субъекту, причем указанный способ включает введение CD25-ADC в схеме с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования, определенной в настоящей заявке.

Согласно одиннадцатому аспекту настоящего изобретения предложен способ отбора субъекта для лечения с помощью схемы с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования, описанной в настоящей заявке, причем указанный способ отбора включает отбор для лечения субъектов, у которых CD25 экспрессируется в ткани, представляющей интерес.

Согласно двенадцатому аспекту настоящего изобретения предложен упакованный фармацевтический продукт, содержащий CD25-ADC, описанный в настоящей заявке, в комбинации с этикеткой или вкладышем, указывающим, что CD25-ADC следует вводить в схеме с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования.

Согласно настоящему изобретению также предложен набор, содержащий:

первое лекарственное средство, содержащее CD25-ADC; и необязательно, вкладыш в упаковку или этикетку, содержащую инструкции по введению CD25-ADC в схеме с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования, описанной в настоящей заявке.

Согласно тринадцатому аспекту настоящего изобретения предложен CD25-ADC, определенный в настоящей заявке, для применения в способе лечения, описанном в настоящей заявке.

Согласно четырнадцатому аспекту настоящего изобретения предложено применение CD25-ADC, определенного в настоящей заявке, в получении лекарственного средства для применения в способе лечения, описанном в настоящей заявке.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Как более подробно описано ниже, авторы настоящего изобретения пришли к выводу, что CD25-ADC, определенные в настоящей заявке, при введении в схеме фракционированного дозирования имеют улучшенную эффективность и/или уменьшенную токсичность для лечения лейкозов по сравнению с теми, которые наблюдаются при введении эквивалентного количества ADC в виде однократной дозы.

Таким образом, согласно первому аспекту настоящего изобретения предложен способ лечения пролиферативного заболевания у субъекта, причем указанный способ включает введение субъекту CD25-ADC, при этом указанный CD25-ADC вводят субъекту в схеме фракционированного дозирования.

Кроме того, авторы настоящего изобретения пришли к выводу, что CD25-ADC, определенные в настоящей заявке, при введении в схемах с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования, имеют улучшенную эффективность и/или уменьшенную токсичность для лечения лимфом по сравнению с теми, которые наблюдают при введении ADC в схеме с постоянным размером дозировки и длительностью цикла лечения.

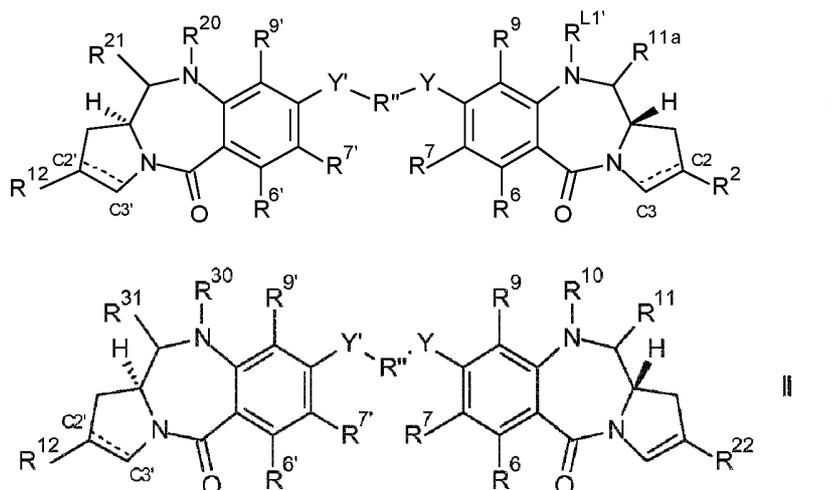
Таким образом, согласно восьмому аспекту настоящего изобретения предложен способ лечения пролиферативного заболевания у субъекта, причем указанный способ включает введение субъекту CD25-ADC, при этом указанный CD25-ADC вводят субъекту в схемах с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования.

Эти результаты обеспечивают дополнительные возможности для таких CD25-ADC, что подразумевает новые терапевтические ситуации для применения, например, в отношении групп пациентов с повышенной чувствительностью к токсичности CD25-ADC или в отношении групп пациентов, которым требуются более высокие дозы CD25-ADC для эффективного лечения.

ADC к CD25

В настоящей заявке термин «CD25-ADC» относится к ADC, в котором антителный компонент представляет собой антитело к CD25. Термин «PBD-ADC» относится к ADC, в котором лекарственный компонент представляет собой действующую пирролобензодиазепиновую группу (PBD, ПБД). Термин «ADC к CD25» относится к ADC, в котором антителный компонент представляет собой антитело к CD25, а компонент лекарственного средства представляет собой действующую PBD-группу.

CD25-ADC может содержать конъюгат формулы L-(D^L)_p, где D^L имеет формулу I или II:



в которых:

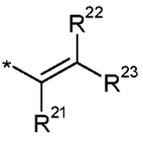
L представляет собой антитело (Ab), которое представляет собой антитело, которое связывается с CD25;

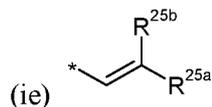
если между C2' и C3' присутствует двойная связь, R¹² выбран из группы, состоящей из:

(ia) C₅₋₁₀ арильной группы, необязательно замещенной одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей: галоген, нитро, циано, простой эфир, карбокси, сложный эфир, C₁₋₇ алкил, C₃₋₇ гетероцикл и бис-окси-C₁₋₃ алкилен;

(ib) C₁₋₅ насыщенного алифатического алкила;

(ic) C₃₋₆ насыщенного циклоалкила;

(id) , где каждый из R²¹, R²² и R²³ независимо выбран из H, C₁₋₃ насыщенного алкила, C₂₋₃ алкенила, C₂₋₃ алкинила и циклопропила, причем общее число атомов углерода в группе R¹² составляет не более 5;

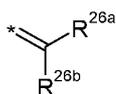


, где один из R^{25a} и R^{25b} представляет собой H, а другой выбран из: фенила, причем указанный фенил необязательно замещен группой, выбранной из галогена, метила, метокси, пиридила; и тиофенила; и



, где R²⁴ выбран из: H; C₁₋₃ насыщенного алкила; C₂₋₃ алкенила; C₂₋₃ алкинила; циклопропила; фенила, причем указанный фенил необязательно замещен группой, выбранной из галогена, метила, метокси, пиридила; и тиофенила;

если между C2' и C3' присутствует одинарная связь,



R¹² представляет собой , где R^{26a} и R^{26b} независимо выбраны из H, F, C₁₋₄ насыщенного алкила, C₂₋₃ алкенила, причем алкильные и алкенильные группы необязательно замещены группой, выбранной из C₁₋₄ алкиламида и C₁₋₄ алкилового сложного эфира; или, если один из R^{26a} и R^{26b} представляет собой H, другой выбран из нитрила и C₁₋₄ алкилового сложного эфира;

R⁶ и R⁹ независимо выбраны из H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NRR', нитро, Me₃Sn и галогена;

где R и R' независимо выбраны из необязательно замещенных C₁₋₁₂ алкильных, C₃₋₂₀ гетероциклических и C₅₋₂₀ арильных групп;

R⁷ выбран из H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NHRR', нитро, Me₃Sn и галогена;

R'' представляет собой C₃₋₁₂ алкиленовую группу, цепь которой может быть прервана одним или более гетероатомами, например, O, S, NR^{N2} (где R^{N2} представляет собой H или C₁₋₄ алкил), и/или ароматическими кольцами, например, бензолом или пиридином;

Y и Y' выбраны из O, S или NH;

R⁶, R⁷, R⁹ выбраны из тех же групп, что и R⁶, R⁷ и R⁹, соответственно;

[Формула I]

R^{L1'} представляет собой линкер для соединения с антителом (Ab);

R^{11a} выбран из OH, OR^A, где R^A представляет собой C₁₋₄ алкил, и SO₂M, где z представляет собой 2 или 3, а M представляет собой одновалентный фармацевтически приемлемый катион;

R²⁰ и R²¹ либо вместе образуют двойную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны, либо;

R²⁰ выбран из H и R^C, где R^C представляет собой кэпирующую группу;

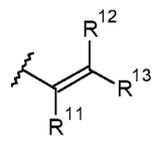
R^{21} выбран из OH , OR^A и SO_2M ;

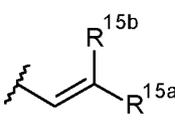
если между C2 и C3 присутствует двойная связь, R^2 выбран из группы, состоящей из:

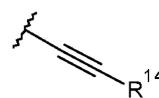
(ia) C_{5-10} арильной группы, необязательно замещенной одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей: галоген, нитро, циано, простой эфир, карбокси, сложный эфир, C_{1-7} алкил, C_{3-7} гетероцикл и бис-окси- C_{1-3} алкилен;

(ib) C_{1-5} насыщенного алифатического алкила;

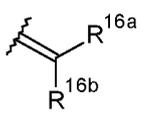
(ic) C_{3-6} насыщенного циклоалкила;

(id)  , где каждый из R^{11} , R^{12} и R^{13} независимо выбран из H , C_{1-3} насыщенного алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила и циклопропила, причем общее число атомов углерода в группе R^2 составляет не более 5;

(ie)  , где один из R^{15a} и R^{15b} представляет собой H , а другой выбран из: фенила, причем указанный фенил необязательно замещен группой, выбранной из галогена, метила, метокси, пиридила; и тиофенила; и

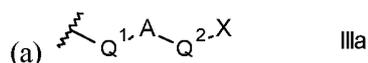
(if)  , где R^{14} выбран из: H ; C_{1-3} насыщенного алкила; C_{2-3} алкенила; C_{2-3} алкинила; циклопропила; фенила, причем указанный фенил необязательно замещен группой, выбранной из галогена, метила, метокси, пиридила; и тиофенила;

если между C2 и C3 присутствует одинарная связь,

R^2 представляет собой  , где R^{16a} и R^{16b} независимо выбраны из H , F , C_{1-4} насыщенного алкила, C_{2-3} алкенила, причем алкильные и алкенильные группы необязательно замещены группой, выбранной из C_{1-4} алкиламида и C_{1-4} алкилового сложного эфира; или, если один из R^{16a} и R^{16b} представляет собой H , другой выбран из нитрила и C_{1-4} алкилового сложного эфира;

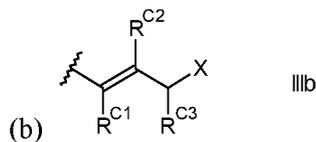
[Формула II]

R^{22} имеет формулу IIIa, формулу IIIb или формулу IIIc:



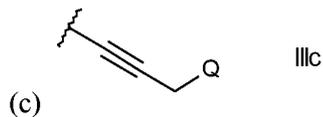
в которой A представляет собой C_{5-7} арильную группу, и либо

- (i) Q^1 представляет собой одинарную связь, а Q^2 выбран из одинарной связи и $-Z-(CH_2)_n-$, где Z выбран из одинарной связи, O, S и NH, а n составляет от 1 до 3; либо
- (ii) Q^1 представляет собой $-CH=CH-$, а Q^2 представляет собой одинарную связь;



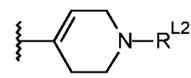
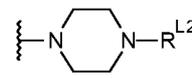
в которой;

R^{C1} , R^{C2} и R^{C3} независимо выбраны из H и незамещенного C_{1-2} алкила;



в которой Q выбран из $O-R^{L2'}$, $S-R^{L2'}$ и $NR^N-R^{L2'}$, а R^N выбран из H, метила и этила

X выбран из группы, включающей: $O-R^{L2'}$, $S-R^{L2'}$, $CO_2-R^{L2'}$, $CO-R^{L2'}$, $NH-C(=O)-R^{L2'}$,

$NHNH-R^{L2'}$, $CONHNH-R^{L2'}$, , , $NR^N R^{L2'}$, причем R^N выбран из группы, включающей H и C_{1-4} алкил;

$R^{L2'}$ представляет собой линкер для соединения с антителом (Ab);

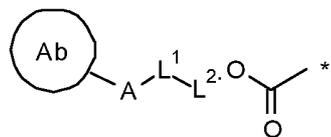
R^{10} и R^{11} либо вместе образуют двойную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны, либо;

R^{10} представляет собой H, а R^{11} выбран из OH, OR^A и SO_zM ;

R^{30} и R^{31} либо вместе образуют двойную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны, либо;

R^{30} представляет собой H, а R^{31} выбран из OH, OR^A и SO_zM .

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения $L-R^{L1'}$ или $L-R^{L2'}$ представляет собой группу:

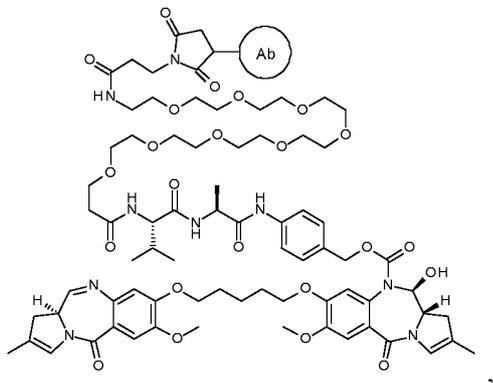


где звездочка указывает положение присоединения к ПБД, Ab представляет собой антитело, L^1 представляет собой расщепляемый линкер, A представляет собой соединяющую группу, соединяющую L^1 с антителом, L^2 представляет собой ковалентную связь или вместе с $-OC(=O)-$ образует саморасщепляющийся линкер.

Согласно некоторым из этих вариантов реализации L^1 расщепляется ферментом.

Ранее было показано, что такие ADC можно применять в лечении рака, экспрессирующего CD25 (см., например, WO2014/057119, который полностью включен в настоящую заявку посредством ссылки).

Термин ADC к CD25 может включать любой вариант реализации, описанный в WO 2014/057119. В частности, в предпочтительных вариантах реализации ADC может иметь химическую структуру:



где Ab представляет собой антитело к CD25, а DAR составляет от 1 до 8.

Антитело может содержать домен VH, содержащий CDR1 VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO.3, CDR2 VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO.4 и CDR3 VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO.5.

Согласно некоторым аспектам антительный компонент ADC к CD25 представляет собой антитело, содержащее: домен VH, содержащий CDR1 VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO.3, CDR2 VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO.4, и CDR3 VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO.5. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения антитело содержит домен VH, имеющий последовательность в соответствии с SEQ ID NO.1.

Антитело может дополнительно содержать: домен VL, содержащий CDR1 VL с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO.6, CDR2 VL с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO.7 и CDR3 VL с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO.8. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения антитело дополнительно содержит домен VL, имеющий последовательность в соответствии с SEQ ID NO.2.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения антитело содержит домен VH и домен VL, причем домены VH и VL имеют последовательности SEQ ID NO.1, спаренную с SEQ ID NO.2.

Домен (ы) VH и VL может (могут) спариваться с образованием антигенсвязывающего сайта антитела, который связывает CD25.

Согласно предпочтительным вариантам реализации настоящего изобретения антитело представляет собой интактное антитело, содержащее домен VH и домен VL, причем домены VH и VL имеют последовательности SEQ ID NO.1 и SEQ ID NO.2.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения антитело представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG1, предпочтительно IgG1к.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения антитело представляет собой антитело AB12, описанное в WO 2004/045512 (Genmab A/S).

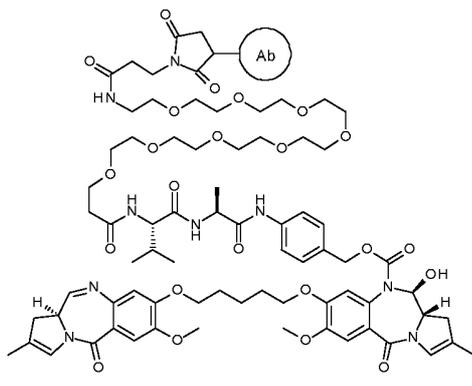
Согласно одному аспекту антитело представляет собой антитело, описанное в настоящей заявке, которое модифицировано (или дополнительно модифицировано), как описано ниже. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения антитело представляет собой гуманизированный, деиммунизированный вариант или вариант с измененной поверхностью антитела, раскрытого в настоящей заявке.

Предпочтительный ADC к CD25 для применения с аспектами настоящего изобретения представляет собой ADCX25, описанный в настоящей заявке ниже.

ADCx25

ADCx25 представляет собой конъюгат антитело-лекарственное средство, состоящий из человеческого антитела к CD25 человека, присоединенного к действующей пирролобензодиазепиновой группе (PBD) за счет расщепляемого линкера. Механизм действия ADCX25 зависит от связывания CD25. Специфичное в отношении CD25 антитело нацеливает конъюгат антитело-лекарственное средство (ADC) на клетки, экспрессирующие CD25. При связывании ADC интернализуется и транспортируется в лизосому, где чувствительный к протеазе линкер расщепляется и свободный димер PBD высвобождается внутри клетки-мишени. Высвобожденный димер PBD ингибирует транскрипцию селективным для последовательным способом либо вследствие непосредственного ингибирования РНК-полимеразы, либо ингибирования взаимодействия ассоциированных факторов транскрипции. Димер PBD приводит к образованию ковалентных сшивок, которые не нарушают двойную спираль ДНК и которые не распознаются факторами эксцизионной репарации нуклеотидов, что обеспечивает более длительный эффективный период (Hartley 2011). Эти сшивки ДНК вызывают разрывы цепей, когда вилка репликации ДНК достигает их, что приводит к индукции апоптоза.

Он имеет химическую структуру:



Ab представляет собой антитело AB12 (полностью человеческое моноклональное антитело IgG1κ с VH и VL, имеющими последовательности SEQ ID NO.1 и SEQ ID NO.2, соответственно, также известное как HuMax-TAC). Его синтезируют, как описано в WO 2014/057119 (Conj AB12-E), и, как правило, оно имеет DAR (соотношение лекарственного средства и антитела) 2,0 +/- 0,3.

Связывание CD25

В настоящей заявке термин «связывает CD25» используется для обозначения антитела, связывающего CD25 с более высокой аффинностью, чем неспецифический партнер, такой как бычий сывороточный альбумин (БСА, номер доступа в Genbank CAA76847, вариант № CAA76847.1 GI:3336842, дата обновления записи: 7 января 2011 г., 14 ч 30 мин). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения антитело связывает CD25 с константой ассоциации (K_a), которая по меньшей мере в 2, 3, 4, 5, 10, 20, 50, 100, 200, 500, 1000, 2000, 5000, 10^4 , 10^5 или 10^6 раз выше, чем константа ассоциации антитела в отношении БСА, при измерении в физиологических условиях. Антитела согласно настоящему изобретению могут связывать CD25 с высокой аффинностью. Например, согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения антитело может связывать CD25 с K_D , которая равна или меньше приблизительно 10^{-6} М, например, равна или меньше чем одно из 1×10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} , 10^{-12} , 10^{-13} или 10^{-14} .

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения полипептид CD25 соответствует номеру доступа в Genbank NP_000408, вариант № NP_000408.1 GI:4557667, дата обновления записи: 9 сентября 2012 г., 16 ч 59 мин. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения нуклеиновая кислота, кодирующая полипептид CD25, соответствует номеру доступа в Genbank NM_000417, вариант № NM_000417.2 GI:269973860, дата обновления записи: 9 сентября 2012 г., 16 ч 59 мин. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения полипептид CD25 соответствует номеру доступа в UniProt/Swiss-Prot P01589.

Схемы фракционированного дозирования

В настоящей заявке термин «схема фракционированного дозирования» используется для описания схемы дозирования, при которой общую дозу CD25-ADC, вводимую в течение цикла лечения, вводят в виде серии из двух или более частичных доз в течение цикла лечения. В настоящей заявке термин «частичная доза» используется для обозначения дозы ADC, которая является частью общей дозы ADC, которая должна быть введена в цикле лечения. Сумма всех частичных доз, доставленных в цикле лечения, равна общей дозе. Схема фракционированного дозирования отличается от схемы «однократного» дозирования, при которой общую дозу CD25-ADC, вводимую в цикле лечения, вводят в виде однократной дозы в начале цикла лечения.

Например, в примерной схеме однократного дозирования для CD25-ADC 100% общей дозы CD25-ADC, вводимой в течение цикла лечения, вводят в день 1 3-недельного цикла лечения. Затем субъект находится под наблюдением на протяжении всего цикла, и уровень ответа субъекта применяют для принятия решения о необходимости повторения, остановки или изменения цикла лечения. Напротив, схема фракционированного дозирования может включать введение только 33% от общей дозы ADC, вводимой в течение цикла лечения в день 1 3-недельного цикла лечения, при этом дополнительные 33% вводят в день 8, а последние 33% вводят в день 15.

Введенная общая доза может быть фракционирована на любое количество отдельных доз, причем количество определяют в соответствии с клиническими потребностями субъекта. Например, введенная общая доза может быть фракционирована на 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более 10 доз.

Количество CD25-ADC, вводимое в каждой частичной дозе, может быть одинаковым или различным. Так, например, общая доза 100 единиц ADC, доставленная в виде 3 частичных доз, может быть доставлена как (1×50 единиц, 1×30 единиц и 1×20 единиц) или (3×33 1/3 единиц). Предпочтительно все частичные дозы содержат одинаковое количество CD25-ADC, т.е. все частичные дозы имеют одинаковый размер.

Временной интервал между одной частичной дозой и следующей частичной дозой может быть таким же или может отличаться от временного интервала между одной частичной дозой и предшествующей частичной дозой. Предпочтительно временной интервал между одной частичной дозой и следующей частичной дозой такой же, как и временной интервал между одной частичной дозой и предшествующей частичной дозой. Иными словами, предпочтительно введение частичных доз равномерно распределено на всем протяжении цикла лечения. Примером такого равномерного введения является введение 3 частичных доз в дни 1, 8 и 15 3-недельного (т.е. 21-дневного) цикла лечения.

Длительность цикла лечения может варьироваться в зависимости от фармакокинетики (ФК) CD25-ADC и клинических потребностей субъекта. Цикл лечения может составлять 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель или 9 недель. Предпочтительно цикл лечения составляет 3 недели или 6 недель, причем особенно предпочтительными являются 3 недели.

Общая доза CD25-ADC, вводимая в течение цикла лечения, может варьироваться в зависимости от клинических потребностей субъекта. Например, общая доза может составлять приблизительно 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 150, 200, 250 или 300 мкг/кг. В некоторых случаях общая доза составляет от 1 до 10 мкг/кг, от 11 до 20 мкг/кг, от 21 до 30 мкг/кг, от 31 до 40 мкг/кг, от 41 до 50 мкг/кг, от 51 до 60 мкг/кг, от 61 до 70 мкг/кг, от 71 до 80 мкг/кг, от 81 до 90 мкг/кг, от 91 до 100 мкг/кг, от 101 до 120 мкг/кг, от 121 до 140 мкг/кг, от 141 до 160 мкг/кг, от 161 до 180 мкг/кг, от 181 до 200 мкг/кг, от 201 до 220 мкг/кг, от 221 до 240 мкг/кг, от 241 до 260 мкг/кг, от 261 до 280 мкг/кг или от 281 до 300 мкг/кг.

Размер частичной дозы будет зависеть от общей дозы CD25-ADC, вводимой в течение цикла лечения, а также количества частичных доз, на которые делят общую дозу, и относительных размеров частичных доз. В некоторых случаях каждая частичная доза имеет одинаковый размер. В некоторых случаях частичная доза составляет приблизительно 3, 10, 20, 30, 37,5, 40, 42,5, 45, 47,5, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 мкг/кг. В некоторых случаях частичная доза составляет от 1 до 10 мкг/кг, от 11 до 20 мкг/кг, от 21 до 30 мкг/кг, от 31 до 40 мкг/кг, от 41 до 50 мкг/кг, от 51 до 60 мкг/кг, от 61 до 70 мкг/кг, от 71 до 80 мкг/кг, от 81 до 90 мкг/кг или от 91 до 100 мкг/кг.

Предпочтительно общую дозу CD25-ADC вводят в виде частичных доз одинакового размера, равномерно распределенных на всем протяжении цикла лечения. Особенно предпочтительным является введение субъекту один раз в неделю. Каждая частичная доза может составлять 37,5, 40, 42,5, 45, 47,5 или 50 мкг/кг. Предпочтительно каждая частичная доза составляет от приблизительно 40 до 60 мкг/кг, например, от приблизительно 45 до 55 мкг/кг. Наиболее предпочтительно, каждая частичная доза составляет приблизительно 50 мкг/кг.

В некоторых случаях общую дозу CD25-ADC вводят на протяжении трехнедельного цикла лечения в 3 равных частичных дозах, при этом частичную дозу вводят один раз в неделю. Например, частичную дозу вводят в дни 1, 8 и 15 3-недельного цикла лечения.

Схемы с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования

В настоящей заявке термин «схема с уменьшением дозы» используется для описания схемы дозирования, при которой общая доза CD25-ADC, вводимая в первом цикле

лечения (далее называемая «начальная доза»), превышает общую дозу CD25-ADC, вводимую в одном или более последующих циклах лечения. Схема с уменьшением дозы отличается от схемы постоянного дозирования, при которой начальная доза такая же, как и общая доза, вводимая в каждом последующем цикле лечения (см. «Постоянное дозирование» в таблице 1 ниже).

В настоящей заявке термин «общая доза» используется для обозначения общего количества ADC, вводимого в течение одного цикла лечения.

Схема с уменьшением дозы субъекта может состоять из 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 или более циклов лечения. В некоторых случаях схема дозирования заканчивается, когда субъект достигает CR. В некоторых случаях схема дозирования заканчивается, когда субъект испытывает ОДТ. В некоторых случаях схема дозирования считается законченной, если требуется отсрочка дозы, превышающая длительность предшествующего цикла лечения.

В схеме с уменьшением дозы начальная доза может быть уменьшена не более одного раза, не более двух раз или не более трех раз в течение схемы дозирования. В тех случаях, когда имеют место два или более уменьшений начальной дозы, каждое уменьшение может быть одинаковым или различным. Общую дозу можно поддерживать постоянной в течение одного, двух, трех или более чем трех циклов лечения, прежде чем она будет уменьшена (см. таблицу 1 ниже для примеров).

Схема дозирования	Доза (мкг/кг)						
	Цикл 1	Цикл 2	Цикл 3	Цикл 4	Цикл 5	Цикл 6	Цикл 7
Постоянное дозирование	100	100	100	100	100	100	100
С уменьшением дозы 1	100	90	80	70	60	50	40
С уменьшением дозы 2	100	90	70	65	60	40	40
С уменьшением дозы 3	120	120	60	60	60	60	60
С уменьшением дозы 4	150	150	60	60	60	60	60
С уменьшением дозы 5	200	200	60	60	60	60	60
С уменьшением дозы 6	200	60	60	60	60	60	60
С уменьшением дозы 7	150	150	75	75	75	75	75
С уменьшением дозы 8	45	45	45	30	30	30	30
С уменьшением дозы 9	80	80	80	40	40	40	40
С уменьшением дозы 10	60	60	60	40	40	40	40

Таблица 1

В некоторых случаях вводимую дозу уменьшают только в том случае, если субъект достиг по меньшей мере стабильного заболевания [SD] в конце предшествующего цикла лечения.

В некоторых случаях начальная доза составляет по меньшей мере приблизительно 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 или 200 мкг/кг. В некоторых случаях начальная доза составляет по меньшей мере 120 мкг/кг. В некоторых случаях начальная доза составляет по меньшей мере 150 мкг/кг, например, по меньшей мере 200 мкг/кг.

В некоторых случаях начальная доза составляет приблизительно 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 120, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550 или 600 мкг/кг. В некоторых случаях начальная доза составляет от 1 до 10 мкг/кг, от 11 до 20 мкг/кг, от 21 до 30 мкг/кг, от 31 до 40 мкг/кг, от 41 до 50 мкг/кг, от 51 до 60 мкг/кг, от 61 до 70 мкг/кг, от 71 до 80 мкг/кг, от 81 до 90 мкг/кг, от 91 до 100 мкг/кг, от 101 до 120 мкг/кг, от 121 до 140 мкг/кг, от 141 до 160 мкг/кг, от 161 до 180 мкг/кг, от 181 до 200 мкг/кг, от 201 до 220 мкг/кг, от 221 до 240 мкг/кг, от 241 до 260 мкг/кг, от 261 до 280 мкг/кг, от 281 до 300 мкг/кг, от 301 до 320 мкг/кг, от 321 до 340 мкг/кг, от 341 до 360 мкг/кг, от 361 до 380 мкг/кг, от 381 до 400 мкг/кг, от 401 до 420 мкг/кг, от 421 до 440 мкг/кг, от 441 до 460 мкг/кг, от 461 до 480 мкг/кг, от 481 до 500 мкг/кг, от 501 до 520 мкг/кг, от 521 до 540 мкг/кг, от 541 до 560 мкг/кг, от 561 до 580 мкг/кг или от 581 до 600 мкг /кг.

В некоторых случаях начальная доза составляет приблизительно 45, 60, 80, 120, 150 или 200 мкг/кг.

В некоторых случаях начальная доза составляет от приблизительно 40 до 50 мкг/кг. В некоторых случаях начальная доза составляет приблизительно 45 мкг/кг. В некоторых из этих случаев пролиферативное заболевание, которое лечат, представляет собой лимфому Ходжкина.

В некоторых случаях начальная доза составляет от приблизительно 55 до 65 мкг/кг. В некоторых случаях начальная доза составляет приблизительно 60 мкг/кг. В некоторых из этих случаев пролиферативное заболевание, которое лечат, представляет собой Т-клеточную лимфому.

В некоторых случаях начальная доза составляет от приблизительно 75 до 85 мкг/кг. В некоторых случаях начальная доза составляет приблизительно 80 мкг/кг. В некоторых из этих случаев пролиферативное заболевание, которое лечат, представляет собой острую Т-клеточную лимфобластную лимфому (ATLL).

В некоторых случаях начальная доза составляет от приблизительно 140 до 160 мкг/кг. В некоторых случаях начальная доза составляет приблизительно 150 мкг/кг.

В некоторых случаях каждое уменьшение дозы уменьшает вводимую дозу по меньшей мере на 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или по меньшей мере на 95%. В некоторых случаях каждое уменьшение дозы уменьшает вводимую дозу на приблизительно 50%.

Предпочтительно начальную дозу уменьшают не более одного раза в течение лечения субъекта. В этих случаях общая доза после уменьшения дозы называется «уменьшенная доза».

В некоторых случаях дозу уменьшают после первого цикла лечения. Иными словами, начальную дозу вводят в первом цикле лечения, а уменьшенную дозу вводят во втором и последующих циклах лечения. Схема дозирования «С уменьшением дозы 6» в таблице 1 является примером такой схемы дозирования.

В некоторых случаях дозу уменьшают после второго цикла лечения. Иными словами, начальную дозу вводят в каждом из первого и второго циклов лечения, а уменьшенную дозу вводят в каждом из третьего и последующих циклов лечения. Схемы дозирования «С уменьшением дозы 3», «С уменьшением дозы 4», «С уменьшением дозы 5» и «С уменьшением дозы 10» в таблице 1 являются примерами такой схемы дозирования.

В некоторых случаях дозу уменьшают после третьего цикла лечения. Иными словами, начальную дозу вводят в каждом из первого, второго и третьего циклов лечения, а уменьшенную дозу вводят в каждом из четвертого и последующих циклов лечения. Схемы дозирования «С уменьшением дозы 8» и «С уменьшением дозы 9» являются примерами такой схемы дозирования.

В некоторых случаях уменьшенная доза составляет приблизительно 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 120, 150, 200, 250 или 300 мкг/кг. В некоторых случаях уменьшенная доза составляет от 1 до 10 мкг/кг, от 11 до 20 мкг/кг, от 21 до 30 мкг/кг, от 31 до 40 мкг/кг, от 41 до 50 мкг/кг, от 51 до 60 мкг/кг, от 61 до 70 мкг/кг, от 71 до 80 мкг/кг, от 81 до 90 мкг/кг, от 91 до 100 мкг/кг, от 101 до 120 мкг/кг, от 121 до 140 мкг/кг, от 141 до 160 мкг/кг, от 161 до 180 мкг/кг, от 181 до 200 мкг/кг, от 201 до 220 мкг/кг, от 221 до 240 мкг/кг, от 241 до 260 мкг/кг, от 261 до 280 мкг/кг или от 281 до 300 мкг/кг.

В некоторых случаях уменьшенная доза составляет 30 мкг/кг. В некоторых из этих случаев пролиферативное заболевание, которое лечат, представляет собой лимфому Ходжкина.

В некоторых случаях уменьшенная доза составляет 60 мкг/кг.

В некоторых случаях уменьшенная доза составляет от 70 до 80 мкг/кг. В некоторых случаях уменьшенная доза составляет 75 мкг/кг.

В некоторых случаях длительность каждого цикла лечения составляет 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель или 9 недель.

В некоторых случаях длительность каждого цикла лечения составляет 3 недели. В некоторых случаях длительность каждого цикла лечения составляет 6 недель.

В настоящей заявке термин «схема с увеличением длительности дозирования» используется для описания схемы дозирования, при которой длительность первого цикла лечения (далее называемая «начальная длительность») меньше, чем длительность одного или более последующих циклов лечения. Схема с увеличением длительности дозирования отличается от схемы постоянного дозирования, при которой начальная длительность такая же, как и длительность каждого последующего цикла лечения (см. «Постоянное дозирование» в таблице 2 ниже).

Схема с уменьшением дозы субъекта может состоять из 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 циклов лечения. В некоторых случаях схема дозирования заканчивается, когда субъект достигает CR. В некоторых случаях схема дозирования заканчивается, когда субъект испытывает ОДТ. В некоторых случаях схема дозирования считается законченной, если требуется отсрочка дозы, превышающая длительность предшествующего цикла лечения.

При схеме с увеличением длительности дозирования длительность цикла лечения может быть увеличена не более одного раза, не более двух раз или не более трех раз в течение схемы дозирования. В тех случаях, когда имеют место два или более увеличений длительности, каждое увеличение может представлять собой одинаковое или различное количество. Длительность цикла лечения может поддерживаться постоянной в течение одного, двух, трех или более чем трех циклов лечения, прежде чем ее увеличат (см. таблицу 2 ниже для примеров).

Схема дозирования	Длительность цикла (недели)						
	Цикл 1	Цикл 2	Цикл 3	Цикл 4	Цикл 5	Цикл 6	Цикл 7
Постоянное дозирование	3	3	3	3	3	3	3
Длительный 1	3	4	5	6	6	6	6
Длительный 2	3	3	4	5	5	5	5
Длительный 3	3	3	6	6	6	6	6
Длительный 4	3	6	6	6	6	6	6

Таблица 2

В некоторых случаях длительность цикла лечения увеличивают только в том случае, если субъект достиг по меньшей мере стабильного заболевания [SD] в конце предшествующего цикла лечения.

Предпочтительно дозу вводят в виде однократной дозы в день 1 цикла лечения. Таким образом, например, субъект, начинающий схему «постоянного» дозирования, описанную выше, может получать дозу в день 1, день 22, день 43 и так далее, пока схема не будет остановлена.

В соответствии с этим шаблоном субъект, начинающий схему дозирования «Длительный 3», описанную выше, может получить дозу в день 1 –(+3 недели)→ день 22 –(+3 недели)→ день 43 –(+6 недель)→ день 85 –(+6 недель)→ день 127 и так далее, пока схема не будет остановлена. Однако предпочтительно «1 день» первого цикла лечения увеличенной длительности отсрочен так, чтобы время, прошедшее между «днем 1» последнего цикла лечения и «днем 1» первого цикла лечения увеличенной длительности, было равно по длительности увеличенному циклу лечения. Соответственно, в предпочтительном шаблоне введения схемы дозирования «Длительный 3» субъект получает дозу в день 1 –(+3 недели)→ день 22 –(+3 недели)→ –(+отсрочка в 3 недели)→ 64 день –(+6 недель)→ 106 день –(+6 недель)→ 148 день и так далее, пока схема не будет остановлена.

В некоторых случаях начальная длительность составляет 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель или 9 недель.

В некоторых случаях начальная длительность составляет 3 недели.

В некоторых случаях каждое увеличение длительности увеличивает длительность цикла лечения на по меньшей мере 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или по меньшей мере на 100%. В некоторых случаях каждое увеличение длительности увеличивает длительность цикла лечения на 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель или 6 недель.

Предпочтительно длительность цикла лечения увеличивается не более одного раза в течение лечения субъекта. В этих случаях длительность цикла лечения после увеличения длительности далее называется «увеличенная длительность».

В некоторых случаях длительность цикла увеличивается после первого цикла лечения. Иными словами, первый цикл лечения представляет собой начальную длительность, а каждый из второго и последующих циклов лечения представляет собой увеличенную длительность. Схема дозирования «Длительный 4» в таблице 2 является примером такой схемы дозирования.

В некоторых случаях длительность цикла увеличивается после второго цикла лечения. Иными словами, каждый из первого и второго циклов лечения представляет собой начальную длительность, а каждый из третьего и последующих циклов лечения представляет собой увеличенную длительность. Схема дозирования «Длительный 3» в таблице 2 является примером такой схемы дозирования.

В некоторых случаях увеличенная длительность составляет 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель или 12 недель.

В некоторых случаях начальная длительность составляет 3 недели. В некоторых случаях увеличенная длительность составляет 6 недель. В некоторых случаях начальная длительность составляет 3 недели, а увеличенная длительность составляет 6 недель.

Схема дозирования может представлять собой схему с уменьшением дозы, с увеличением длительности или как с уменьшением дозы, так и с увеличением длительности дозирования.

Схемы с уменьшением дозы и с увеличением длительности дозирования включают оба этих элемента, описанных в настоящей заявке.

В некоторых случаях вводимую дозу уменьшают и/или длительность цикла лечения увеличивают только в том случае, если субъект достиг по меньшей мере стабильного заболевания [SD] в конце предшествующего цикла лечения.

Предпочтительно в схеме с уменьшением дозы и с увеличением длительности дозирования начальную дозу уменьшают не более одного раза, а длительность цикла лечения увеличивают не более одного раза в течение лечения субъекта.

В некоторых случаях уменьшение дозы и увеличение длительности выполняют после первого цикла лечения. Иными словами, первый цикл лечения имеет начальную дозу и начальную длительность, а каждый из второго и последующих циклов лечения имеет уменьшенную дозу и увеличенную длительность.

В некоторых случаях уменьшение дозы и увеличение длительности выполняют после второго цикла лечения. Иными словами, каждый из первого и второго циклов лечения имеет начальную дозу и начальную длительность, а каждый из третьего и последующих циклов лечения имеет уменьшенную дозу и увеличенную длительность.

В некоторых случаях уменьшение дозы и увеличение длительности выполняют после третьего цикла лечения. Иными словами, каждый из первого, второго и третьего циклов лечения имеет начальную дозу и начальную длительность, а каждый из четвертого и последующих циклов лечения имеет уменьшенную дозу и увеличенную длительность.

В некоторых случаях начальная доза составляет по меньшей мере приблизительно 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 или 200 мкг/кг. В некоторых случаях начальная доза составляет по меньшей мере 120 мкг/кг. В некоторых случаях начальная доза составляет по меньшей мере 150 мкг/кг, например, по меньшей мере 200 мкг/кг.

В некоторых случаях начальная доза составляет приблизительно 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 120, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550 или 600 мкг/кг. В некоторых случаях начальная доза составляет от 1 до 10 мкг/кг, от 11 до 20 мкг/кг, от 21 до 30 мкг/кг, от 31 до 40 мкг/кг, от 41 до 50 мкг/кг, от 51 до 60 мкг/кг, от 61 до 70 мкг/кг, от 71 до 80 мкг/кг, от 81 до 90 мкг/кг, от 91 до 100 мкг/кг, от 101 до 120 мкг/кг, от 121 до 140 мкг/кг, от 141 до 160 мкг/кг, от 161 до 180 мкг/кг, от 181 до 200 мкг/кг, от 201 до 220 мкг/кг, от 221 до 240 мкг/кг, от 241 до 260 мкг/кг, от 261 до 280 мкг/кг, от 281 до 300 мкг/кг, от 301 до 320 мкг/кг, от 321 до 340 мкг/кг, от 341 до 360 мкг/кг, от 361 до 380 мкг/кг, от 381 до 400 мкг/кг, от 401 до 420 мкг/кг, от 421 до 440 мкг/кг, от 441 до 460 мкг/кг, от 461 до 480 мкг/кг, от 481 до 500 мкг/кг, от 501 до 520 мкг/кг, от 521 до 540 мкг/кг, от 541 до 560 мкг/кг, от 561 до 580 мкг/кг или от 581 до 600 мкг/кг.

В некоторых случаях уменьшенная доза составляет приблизительно 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 120, 150, 200, 250 или 300 мкг/кг. В некоторых случаях уменьшенная доза составляет от 1 до 10 мкг/кг, от 11 до 20 мкг/кг, от 21 до 30 мкг/кг, от 31 до 40 мкг/кг, от 41 до 50 мкг/кг, от 51 до 60 мкг/кг, от 61 до 70 мкг/кг, от 71 до 80 мкг/кг, от 81 до 90 мкг/кг, от 91 до 100 мкг/кг, от 101 до 120 мкг/кг, от 121 до 140 мкг/кг, от 141 до 160 мкг/кг, от 161 до 180 мкг/кг, от 181 до 200 мкг/кг, от 201 до 220 мкг/кг, от 221 до 240 мкг/кг, от 241 до 260 мкг/кг, от 261 до 280 мкг/кг или от 281 до 300 мкг/кг.

В некоторых случаях начальная длительность составляет 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель или 9 недель.

В некоторых случаях увеличенная длительность составляет 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель или 12 недель.

В некоторых случаях начальная доза составляет приблизительно 45, 60, 80, 120, 150 или 200 мкг/кг. В некоторых случаях начальная доза составляет приблизительно 45 мкг/кг. В некоторых из этих случаев пролиферативное заболевание, которое лечат, представляет собой лимфому Ходжкина. В некоторых случаях начальная доза составляет от приблизительно 55 до 65 мкг/кг. В некоторых случаях начальная доза составляет

приблизительно 60 мкг/кг. В некоторых из этих случаев пролиферативное заболевание, которое лечат, представляет собой Т-клеточную лимфому. В некоторых случаях начальная доза составляет от приблизительно 75 до 85 мкг/кг. В некоторых случаях начальная доза составляет приблизительно 80 мкг/кг. В некоторых из этих случаев пролиферативное заболевание, которое лечат, представляет собой острую Т-клеточную лимфобластную лимфому (ATLL). В некоторых случаях начальная доза составляет от приблизительно 140 до 160 мкг/кг. В некоторых случаях начальная доза составляет приблизительно 150 мкг/кг.

В некоторых случаях уменьшенная доза составляет 30 мкг/кг. В некоторых из этих случаев пролиферативное заболевание, которое лечат, представляет собой лимфому Ходжкина. В некоторых случаях уменьшенная доза составляет 60 мкг/кг. В некоторых случаях уменьшенная доза составляет от 70 до 80 мкг/кг. В некоторых случаях уменьшенная доза составляет 75 мкг/кг. В некоторых случаях начальная длительность составляет 3 недели, а увеличенная длительность составляет 6 недель. В некоторых случаях начальная доза и начальная длительность составляют, соответственно, приблизительно 120 мкг/кг и три недели, а уменьшенная доза и увеличенная длительность составляют, соответственно, приблизительно 60 мкг/кг и шесть недель. В некоторых случаях начальная доза и начальная длительность составляют, соответственно, приблизительно 150 мкг/кг и три недели, а уменьшенная доза и увеличенная длительность составляют, соответственно, приблизительно 60 мкг/кг и шесть недель.

В некоторых особенно предпочтительных случаях начальная доза и начальная длительность составляют, соответственно, от приблизительно 140 до 160 мкг/кг и три недели, а уменьшенная доза и увеличенная длительность составляют, соответственно, от приблизительно 70 до 80 мкг/кг и три недели (т.е. схема с уменьшением дозы, но НЕ удлиненная).

В некоторых особенно предпочтительных случаях начальная доза и начальная длительность составляют, соответственно, приблизительно 150 мкг/кг и три недели, а уменьшенная доза и увеличенная длительность составляют, соответственно, приблизительно 75 мкг/кг и три недели (т.е. схема с уменьшением дозы, но НЕ удлиненная).

В некоторых особенно предпочтительных случаях схема дозирования в соответствии с настоящим изобретением представляет собой ту, которая представлена в таблице ниже, причем [+21] указывает на то, что уменьшенную дозу 75 мкг/кг можно повторять с трехнедельными интервалами для такого количества циклов лечения, которое будет сочтено целесообразным медицинским работником, вводящим ADC.

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

В некоторых особенно предпочтительных случаях начальная доза и начальная длительность составляют, соответственно, от приблизительно 40 до 50 мкг/кг и три недели, а уменьшенная доза и увеличенная длительность составляют, соответственно, от приблизительно 25 до 35 мкг/кг и три недели (т.е. схема с уменьшением дозы, но НЕ удлинённая). В некоторых из этих случаев заболевание, которое лечат, представляет собой лимфому Ходжкина.

В некоторых особенно предпочтительных случаях начальная доза и начальная длительность составляют, соответственно, приблизительно 45 мкг/кг и три недели, а уменьшенная доза и увеличенная длительность составляют, соответственно, приблизительно 30 мкг/кг и три недели (схема с уменьшением дозы, но НЕ удлинённая).

В некоторых особенно предпочтительных случаях схема дозирования в соответствии с настоящим изобретением представляет собой ту, которая представлена в таблице ниже, причем [+21] указывает на то, что уменьшенную дозу 30 мкг/кг можно повторять с трехнедельными интервалами для такого количества циклов лечения, которое будет сочтено целесообразным медицинским работником, вводящим ADC.

День схемы	1	22	43	65	86	[+21]
Доза ADC	45 мкг/кг	45 мкг/кг	45 мкг/кг	30 мкг/кг	30 мкг/кг	[30 мкг/кг]

Нарушения, которые лечат

Способы терапии, описанные в настоящей заявке, включают способы, которые можно применять для противораковой активности. В частности, в определенных аспектах способы терапии включают антитело, конъюгированное, т. е. ковалентно присоединенное с помощью линкера, с лекарственной группой PBD, т. е. токсином. Если лекарственное средство не конъюгировано с антителом, лекарственное средство PBD оказывает цитотоксическое действие. Таким образом, биологическую активность лекарственной группы PBD модулируют путем конъюгации с антителом. Конъюгаты антитело-лекарственное средство (ADC) согласно настоящему изобретению селективно доставляют эффективную дозу цитотоксического агента в опухолевую ткань, благодаря чему может быть достигнута более высокая селективность, т. е. меньшая нецелевая токсичность, и, следовательно, лучший терапевтический индекс.

Нарушения, которые лечат, могут представлять собой пролиферативные нарушения. Нарушения, которые лечат, могут представлять собой непролиферативные нарушения, такие как нарушения, при которых CD25⁺ вовлечен в патологию.

Таким образом, согласно одному аспекту настоящего изобретения предложен способ терапии, включающий введение ADC, который связывает CD25, для применения в терапии, при этом указанный способ включает отбор субъекта на основании экспрессии CD25.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения предложен упакованный ADC для применения в терапии, причем указанный упакованный ADC снабжен этикеткой, в которой указано, что терапия подходит для применения у субъекта, который, как установлено, подходит для такого применения. На этикетке может быть указано, что терапия подходит для применения у субъекта, у которого экспрессируется CD25, т. е. который является CD25⁺. На этикетке может быть указано, что ADC вводят в схеме фракционированного дозирования, описанной в настоящей заявке. На этикетке может быть указано, что субъект имеет конкретный тип рака, такой как лейкоз, такой как CD25⁺ острый миелоидный лейкоз или CD25⁺ острый лимфобластный лейкоз. Примеры лейкоза, подходящего для лечения с помощью схемы фракционированного дозирования, включают лейкоз ворсистых клеток (HCL), вариант лейкоза ворсистых клеток (HCL-v) и острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), такой как положительный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph⁺ ОЛЛ) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph-ОЛЛ), острые лимфобластные лейкозы, происходящие из В-клеточной линии (В-ОЛЛ).

На этикетке может быть указано, что ADC вводят в схеме с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования, описанной в настоящей заявке. На этикетке может быть указано, что субъект имеет конкретный тип рака, такой как лимфома, такая как лимфома Ходжкина или неходжкинская лимфома (НХЛ), при этом необязательно лимфома является рецидивирующей или рефрактерной. НХЛ включает лимфомы, происходящие из обоих:

(1) В-клеточных линий, такие как диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL), фолликулярная лимфома (FL), лимфома из клеток мантийной зоны (MCL), хроническая лимфоцитарная лимфома (ХЛЛ), В-клеточная лимфома из клеток краевой зоны (MZBL); и

(2) Т-клеточных линий, такие как внеузловая Т-клеточная лимфома, кожные Т-клеточные лимфомы (синдром Сезари и грибовидная гранулема), анапластическая крупноклеточная лимфома, Т-клеточная лимфобластная лимфома, включая острую Т-

клеточную лимфобластную лимфому (ATLL), и ангиоиммуобластная Т-клеточная лимфома.

Другие пролиферативные заболевания, которые можно лечить с применением CD25-ADC, включают лейкозы из Т-клеточных линий, такие как крупноклеточный гранулярный лимфоцитарный лейкоз, Т-клеточный лейкоз взрослых и Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения эти заболевания лечат с применением CD25-ADC в схеме лечения Q3W, которая не является ни схемой с уменьшением дозы, ни с увеличением длительности. Дозировка CD25-ADC (предпочтительно ADCX25), введенная на цикл лечения, может составлять от 50 до 70 мкг/кг, например, от 55 до 65 мкг/кг, например, приблизительно 60 мкг/кг.

Пролиферативное заболевание может характеризоваться присутствием новообразования, содержащего как CD25⁺, так и CD25⁻ клетки. Как CD25⁺, так и CD25⁻ клетки могут представлять собой неопластические клетки. При введении субъекту с таким заболеванием ADC может вызывать гибель как CD25⁺, так и CD25⁻ клеток в новообразовании.

Пролиферативное заболевание, которое лечат с помощью способов, раскрытых в настоящей заявке, может представлять собой CD25⁺. Однако, как объясняется в настоящей заявке, при реализации изобретения по меньшей мере в некоторых из клеток в месте расположения мишени (как правило, новообразовании) антиген может отсутствовать или присутствовать на поверхности клетки на незначительном уровне. Например, в новообразовании-мишени, например, только менее 80, 70, 60, 50, 30, 20%, 10% или 5% клеток могут быть CD25-положительными. В некоторых случаях, если заболевание представляет собой лейкоз, такой как ОМЛ, CD25⁺ определяется как определение экспрессии CD25 \geq 5% лейкозных миелобластных клеток внутри костного мозга (аспират или биопсия), согласно оценке в утвержденной клинической лаборатории.

В некоторых случаях CD25⁺ клетка представляет собой инфильтрирующий опухоль лимфоцит. В некоторых случаях новообразование или неопластические клетки представляют собой гематологический рак или присутствуют в нем. В некоторых случаях новообразование или неопластические клетки представляют собой солидную опухоль или присутствуют в ней. Следует понимать, что в настоящей заявке «солидная опухоль» включает разные виды солидного гематологического рака, такие как лимфомы (лимфома Ходжкина или неходжкинская лимфома), которые более подробно обсуждаются ниже.

Другие солидные опухоли могут представлять собой новообразования, включая разные виды негематологического рака, инфильтрированные CD-25-положительными Т-клетками.

В некоторых случаях новообразование или неопластические клетки являются злокачественными. В некоторых случаях новообразование или неопластические клетки являются метастатическими.

Способы терапии, описанные в настоящей заявке, можно применять для лечения пролиферативного заболевания. Термин «пролиферативное заболевание» относится к неблагоприятной или неконтролируемой клеточной пролиферации избыточных или патологических клеток, которая является нежелательной, такой как неопластическое или гиперпластическое размножение, будь то *in vitro* или *in vivo*.

Лечить можно любой тип клеток, включая, но не ограничиваясь ими, легких, желудочно-кишечного тракта (включая, например, кишечник, толстую кишку), груди (молочной железы), яичника, простаты, печени (печеночный), почки (почечный), мочевого пузыря, поджелудочной железы, мозга и кожи.

Предусмотрено, что способы терапии согласно настоящему изобретению можно применять для лечения различных заболеваний или нарушений, например, характеризующихся сверхэкспрессией опухолевого антигена. Примерные состояния или гиперпролиферативные нарушения включают доброкачественные или злокачественные опухоли; лейкоз, гематологические и лимфоидные злокачественные новообразования. Другие примеры включают нейрональные, глиальные, астроцитарные, гипоталамические, железистые, макрофагальные, эпителиальные, стромальные, бластоцелльные, воспалительные, ангиогенные и иммунологические, включая аутоиммунные нарушения и заболевание «трансплантат против хозяина» (GVHD).

Обычно заболевание или нарушение, подлежащее лечению, представляет собой гиперпролиферативное заболевание, такое как рак. Примеры рака, подлежащего лечению, включают, но не ограничиваются ими, карциному, лимфому, бластому, саркому и лейкоз или лимфоидные злокачественные новообразования. Более конкретные примеры таких видов рака включают плоскоклеточный рак (например, эпителиальный плоскоклеточный рак), рак легких, включая мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких, аденокарциному легких и плоскоклеточную карциному легких, рак брюшины, гепатоцеллюлярный рак, желудочный рак или рак желудка, включая рак желудочно-кишечного тракта, рак поджелудочной железы, глиобластому, рак шейки матки, рак яичников, рак печени, рак мочевого пузыря, гепатому, рак молочной железы, рак толстой кишки, рак прямой кишки, колоректальный рак, карциному эндометрия или матки, карциному слюнных желез, рак почек или почечный рак, рак простаты, рак влагалища, рак щитовидной железы, карциному печени, карциному анального канала, рак полового члена, меланому, саркому мягких тканей, остеосаркому, а также рак головы и шеи.

Аутоиммунные заболевания, в лечении которых можно применять комбинированные способы терапии, включают ревматологические нарушения (такие как, например, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, склеродермию, волчанку, такую как СКВ и волчаночный нефрит, полимиозит/дерматомиозит, криоглобулинемию, синдром антител к фосфолипидам и псориатический артрит), остеоартрит, аутоиммунные нарушения желудочно-кишечного тракта и печени (такие как, например, воспалительные заболевания кишечника (например, язвенный колит и болезнь Крона), аутоиммунный гастрит и пернициозная анемия, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз печени, первичный склерозирующий холангит и целиакия), васкулит (такой как, например, ANCA-ассоциированный васкулит, включая васкулит Чарга-Стросса, гранулематоз Вегенера и полиартериит), аутоиммунные неврологические нарушения (такие как, например, рассеянный склероз, опсо-миоклональный синдром, миастения гравис, нейромиелит зрительного нерва, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и аутоиммунные полинейропатии), почечные нарушения (такие как, например, гломерулонефрит, синдром Гудпасчера и болезнь Бергера), аутоиммунные дерматологические нарушения (такие как, например, псориаз, крапивница, аллергическая сыпь, обыкновенная пузырчатка, буллезный пемфигоид и кожная красная волчанка), гематологические нарушения (такие как, например, тромбоцитопеническая пурпура, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, посттрансфузионная пурпура и аутоиммунная гемолитическая анемия), атеросклероз, увеит, аутоиммунные заболевания слуха (такие как, например, болезнь внутреннего уха и потеря слуха), болезнь Бехчета, синдром Рейно, трансплантацию органа, заболевание «трансплантат против хозяина» (GVHD) и аутоиммунные эндокринные нарушения (такие как, например, связанные с диабетом аутоиммунные заболевания, такие как инсулинозависимый сахарный диабет (IDDM), болезнь Аддисона и аутоиммунное заболевание щитовидной железы (например, болезнь Грейвса и тиреоидит). Более предпочтительно такие заболевания включают, например, ревматоидный артрит, язвенный колит, ANCA-ассоциированный васкулит, волчанку, рассеянный склероз, синдром Шегрена, болезнь Грейвса, IDDM, пернициозную анемию, тиреоидит и гломерулонефрит.

Согласно некоторым аспектам субъект имеет пролиферативное нарушение, выбранное из (классических) лимфом Ходжкина, относящихся к типу со смешанной насыщенностью клетками (клетки Ходжкина/Рид-Штернберга: CD25[±]/-), или неходжкинской лимфомы. НХЛ включает лимфомы, происходящие из обоих:

(1) В-клеточных линий, такие как диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL), фолликулярная лимфома (FL), лимфома из клеток мантийной зоны (MCL),

хроническая лимфоцитарная лимфома (ХЛЛ), В-клеточная лимфома из клеток краевой зоны (MZBL); и

(2) Т-клеточных линий, такие как внеузловая Т-клеточная лимфома, кожные Т-клеточные лимфомы (синдром Сезари и грибовидная гранулема), анапластическая крупноклеточная лимфома, Т-клеточная лимфобластная лимфома, включая острую Т-клеточную лимфобластную лимфому (ATLL), и ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома.

Классическая лимфома Ходжкина включает подтипы, такие как узловая склерозирующая, с преобладанием лимфоцитов, с истощением лимфоцитов и со смешанной насыщенностью клетками. Подтип лимфомы Ходжкина может быть не определен. В определенных аспектах субъекты, испытываемые в соответствии с описанными в настоящей заявке способами, имеют лимфому Ходжкина, относящуюся к таким подтипам как узловая склерозирующая и со смешанной насыщенностью клетками.

Согласно определенным аспектам субъект имеет диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому или периферическую Т-клеточную лимфому, включая такие подтипы как анапластическая крупноклеточная лимфома и ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома.

Заболевание может быть резистентным, рецидивирующим или рефрактерным. Например, заболевание может представлять собой рецидивирующий или рефрактерный ОМЛ. В настоящей заявке термин «рецидивирующий или рефрактерный ОМЛ» относится к диагностике и классификации ОМЛ и рОМЛ в соответствии с классификацией ОМЛ Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (eds) *Pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon: IARC Press; 2001. p. 75–107; Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. *The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms*. *Blood*. 2002;100:2292–302).

Предпочтительно схемы фракционированного дозирования, описанные в настоящей заявке, применяют, если пролиферативное заболевание представляет собой лейкоз, такой как лейкоз ворсистых клеток (НСL), вариант лейкоза ворсистых клеток (НСL-v) и острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), такой как положительный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph⁺ ОЛЛ) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph⁻ ОЛЛ). В некоторых случаях пролиферативное заболевание представляет собой рецидивирующие или рефрактерные острые лимфобластные лейкозы, происходящие из В-клеточной линии (В-ОЛЛ). В некоторых случаях пролиферативное заболевание представляет собой рецидивирующий или рефрактерный CD25⁺ острый миелоидный лейкоз.

Предпочтительно схемы с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования, описанные в настоящей заявке, применяют, если пролиферативное заболевание представляет собой лимфому. Например, пролиферативное заболевание может представлять собой лимфому Ходжкина или неходжкинскую лимфому. НХЛ включает лимфомы, происходящие из обоих:

(1) В-клеточных линий, такие как диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL), фолликулярная лимфома (FL), лимфома из клеток мантийной зоны (MCL), хроническая лимфоцитарная лимфома (ХЛЛ), В-клеточная лимфома из клеток краевой зоны (MZBL); и

(2) Т-клеточных линий, такие как внеузловая Т-клеточная лимфома, кожные Т-клеточные лимфомы (синдром Сезари и грибовидная гранулема), анапластическая крупноклеточная лимфома, Т-клеточная лимфобластная лимфома, включая острую Т-клеточную лимфобластную лимфому (ATLL), и ангиоимунобластная Т-клеточная лимфома

Уменьшенная токсичность и улучшенная эффективность

Схемы фракционированного дозирования

Согласно настоящему изобретению предложен способ уменьшения токсичности и/или побочных эффектов, ассоциированных с введением CD25-ADC субъекту, причем указанный способ включает введение CD25-ADC в схеме фракционированного дозирования, определенной в настоящей заявке.

В некоторых случаях уменьшение токсичности измеряют в сравнении со схемой однократного дозирования с такой же введенной общей дозой и длительностью цикла лечения. В такой схеме с однократной дозой общую дозу CD25-ADC вводят в виде однократной дозы в начале цикла лечения.

В некоторых случаях уровень токсичности измеряют как частоту нежелательных явлений, возникших после начала лечения (НЯВЛ), развивающихся после одного цикла лечения при конкретной общей дозе CD25-ADC. Нежелательное явление (НЯ), возникшее после начала лечения (НЯВЛ), определяется как любое явление, не присутствовавшее до воздействия CD25-ADC, или любое уже присутствующее явление, степень выраженности или частота которого ухудшаются после воздействия CD25-ADC. Частота НЯ при применении схемы фракционированного дозирования может составлять не более 95%, например, не более 90%, не более 80%, не более 70%, не более 60%, не более 50%, не более 40%, не более 30%, не более 20%, не более 10% или не более 5% от частоты НЯ в соответствующей схеме с однократной дозой. Нежелательные явления будут классифицированы в соответствии с Общими терминологическими критериями оценки

нежелательных явлений (СТСАЕ), версия 4.0 (v4.03, опубликовано 14 июня 2010 г.; публикация Национального института здоровья США (НИН) № 09-5410).

Например, если отдельный цикл лечения схемы с однократной дозой у 100 субъектов приводит к 10 НЯ, а отдельный цикл лечения соответствующей схемы фракционированного дозирования приводит к 5 НЯ, то частота НЯ при применении схемы фракционированного дозирования составляет 50% от частоты НЯ в соответствующей схеме с однократной дозой.

В некоторых случаях уровень токсичности измеряют как частоту серьезных нежелательных явлений (СНЯ), возникших после одного цикла лечения при конкретной общей дозе CD25-ADC. Серьезное нежелательное явление (СНЯ) определяется как любое явление, которое приводит к смерти, немедленно угрожает жизни, требует стационарной госпитализации или продления существующей госпитализации, приводит к постоянной или значительной инвалидности/нетрудоспособности или является врожденной аномалией/пороком развития.

Госпитализация для факультативных процедур или для соблюдения протокола не считается СНЯ. Важные медицинские явления, которые могут не привести к смерти, могут не угрожать жизни или не требуют госпитализации, могут считаться СНЯ, если, на основании соответствующего медицинского суждения, они могут поставить под угрозу пациента или могут потребовать медицинского или хирургического вмешательства для предотвращения 1 из исходов, перечисленных в этом определении. Примеры таких медицинских явлений включают аллергический бронхоспазм, требующий интенсивного лечения в отделении неотложной помощи или дома, стойкую патологию компонентов крови или судороги, которые не приводят к стационарной госпитализации, или развитие лекарственной зависимости или злоупотребление лекарственными средствами. Частота СНЯ при применении схемы фракционированного дозирования может составлять не более 95%, например, не более 90%, не более 80%, не более 70%, не более 60%, не более 50%, не более 40%, не более 30%, не более 20%, не более 10% или не более 5% от частоты СНЯ в соответствующей схеме с однократной дозой. Нежелательные явления будут классифицированы в соответствии с СТСАЕ, версия 4.0 (v4.03, опубликовано 14 июня 2010 г.; публикация НИН № 09-5410).

В некоторых случаях уровень токсичности измеряют как частоту ограничивающей дозу токсичности (ОДТ), развивающейся после одного цикла лечения при конкретной общей дозе CD25-ADC. Частота ОДТ при применении схемы фракционированного дозирования может составлять не более 95%, например, не более 90%, не более 80%, не более 70%, не более 60%, не более 50%, не более 40%, не более 30%, не более 20%, не

более 10% или не более 5% от частоты ОДТ в соответствующей схеме с однократной дозой.

Например, если отдельный цикл лечения схемы с однократной дозой у 100 субъектов приводит к 10 ОДТ, а отдельный цикл лечения соответствующей фракционированной схемы приводит к 5 ОДТ, частота ОДТ при применении фракционированной схемы составляет 50% от частоты ОДТ в соответствующей схеме с однократной дозой.

В настоящей заявке ОДТ определяется как любое из следующих явлений, кроме тех, которые явно вызваны основным заболеванием или посторонними причинами:

- Гематологическая ОДТ определяется как:
 - Явление нейтропении и/или тромбоцитопении 3 степени тяжести или выше или анемия 4 степени тяжести с гипоклеточным костным мозгом, длящаяся в течение 6 недель или более после начала цикла, при отсутствии остаточного лейкоза (т. е. с <5% бластов). В случае нормоклеточного костного мозга с <5% бластов панцитопения ≥ 3 степени тяжести в течение 8 недель будет считаться ОДТ.
- Негематологическая ОДТ определяется как:
 - Синдром лизиса опухоли (TLS) 4 степени тяжести (TLS 3 степени тяжести не будет представлять собой ОДТ, если только он не приводит к необратимому повреждению органов-мишеней).
 - НЯ 3 степени тяжести или выше (включая тошноту, рвоту, диарею и дисбаланс электролитов, длительностью более 48 часов, несмотря на оптимальную терапию; исключая алопецию всех степеней тяжести).
 - Реакция гиперчувствительности 3 степени тяжести или выше (независимо от премедикации).
 - Изъязвления кожи 3 степени тяжести или выше.

Вышеуказанные нежелательные явления будут классифицированы в соответствии с СТСАЕ, версия 4.0 (версия 4.03, опубликовано 14 июня 2010 г.; публикация NIH № 09-5410).

Согласно настоящему изобретению также предложен способ повышения эффективности лечения, ассоциированного с введением CD25-ADC субъекту, причем указанный способ включает введение CD25-ADC в схеме фракционированного дозирования, определенной в настоящей заявке.

В некоторых случаях повышение эффективности измеряют в сравнении со схемой однократного дозирования, имеющей такую же введенную общую дозу и длительность цикла лечения. В такой схеме с однократной дозой общую дозу ADC вводят в виде однократной дозы в начале цикла лечения.

В некоторых случаях уровень эффективности измеряют как долю субъектов, достигающих по меньшей мере частичного ответа [PR] после одного цикла лечения при конкретной общей дозе ADC (т.е. доля субъектов, достигающих либо частичного ответа [PR], полного ответа с неполным восстановлением количества форменных элементов крови [CRi] или полного ответа [CR]). Доля субъектов, достигающих по меньшей мере PR, может составлять по меньшей мере 110%, например, по меньшей мере 120%, по меньшей мере 130%, по меньшей мере 140%, по меньшей мере 150%, по меньшей мере 160%, по меньшей мере 170%, по меньшей мере 180%, по меньшей мере 190% или по меньшей мере 200% от доли субъектов, достигающих по меньшей мере частичного ответа [PR] в соответствующей схеме с однократной дозой.

Например, если схема с однократной дозой у 100 субъектов приводит к по меньшей мере PR у 50 субъектов, а соответствующая фракционированная схема приводит к по меньшей мере PR у 80 субъектов, доля субъектов, достигающих по меньшей мере PR при применении фракционированной схемы, составляет 160% от доли субъектов, достигающих по меньшей мере частичного ответа [PR] в соответствующей схеме с однократной дозой.

Оценка ответа на лечение с применением ADC может быть основана на образцах костного мозга (аспират или биопсия, если аспират не может быть получен), взятых к концу каждого цикла лечения. Например, в день 19 ± 3 дня в 21-дневном цикле лечения. Ответ субъекта на ADC может быть классифицирован как CR, CRi, PR, PD или NR в соответствии со следующими критериями:

- Полный ответ (CR) определяется как достижение каждого из следующих:
 - Формула костного мозга, показывающая $\leq 5\%$ бластных клеток и отсутствие бластных клеток с палочками Ауэра.
 - Абсолютное количество нейтрофилов (ANC) $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$.
 - Отсутствие экстрамедуллярного заболевания.
 - Пациент не зависит от переливания красных клеток крови (RBC, ККК).
- Полный ответ с неполным восстановлением количества форменных элементов крови (CRi) определяется как достижение всех критериев CR, за исключением того, что значения для ANC могут быть $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и/или значения для тромбоцитов могут быть $< 100 \times 10^9/\text{л}$.
- Частичный ответ (PR) определяется как достижение каждого из следующих:
 - Абсолютное количество нейтрофилов $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$.

- Формула костного мозга, показывающая снижение $\geq 50\%$ относительно исходного уровня процента бластных клеток костного мозга до уровня $>5\%$ и $\leq 25\%$, или формула костного мозга, показывающая $<5\%$ бластных клеток и присутствие палочек Ауэра.
- Отсутствие ответа (NR) определяется как отсутствие достижения CR, CRi или PR.
- Прогрессирующее заболевание (PD) определяется как:
 - Для пациентов с CR или CRi первый день повторного появления бластных клеток в костном мозге и/или периферической крови до уровня $\geq 5\%$, или развитие экстрамедуллярного заболевания.
 - Для пациентов с PR первый день увеличения количества бластных клеток в костном мозге и/или периферической крови так, что пациент более не соответствует критериям для PR.

Схемы с уменьшением дозы/с увеличением длительности дозирования

Согласно настоящему изобретению предложен способ уменьшения токсичности и/или побочных эффектов, ассоциированных с введением CD25-ADC субъекту, причем указанный способ включает введение CD25-ADC в схеме с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования, определенной в настоящей заявке.

В некоторых случаях уменьшение токсичности измеряют в сравнении со схемой дозирования, имеющей постоянный уровень дозировки и длительность цикла. Уровень дозировки и длительность цикла постоянной сравнительной схемы могут быть такими же, как и начальная доза и начальная длительность схемы с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования.

В некоторых случаях уровень токсичности измеряют как частоту нежелательных явлений, возникших после начала лечения (НЯВЛ), развивающихся после одного цикла лечения при конкретной общей дозе CD25-ADC. НЯ, возникшее после начала лечения (НЯВЛ), определяется как любое явление, не присутствовавшее до воздействия CD25-ADC, или любое уже присутствующее явление, степень выраженности или частота которого ухудшается после воздействия CD25-ADC. Частота НЯ при применении схемы с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования может составлять не более 95%, например, не более 90%, не более 80%, не более 70%, не более 60%, не более 50%, не более 40%, не более 30%, не более 20%, не более 10% или не более 5% от частоты НЯ в соответствующей схеме с постоянным уровнем дозы и длительностью цикла. Нежелательные явления будут классифицированы в соответствии с СТСАЕ, версия 4.0 (v4.03, опубликовано 14 июня 2010 г.; публикация NIH № 09-5410).

Например, если отдельный цикл лечения схемы с однократной дозой у 100 субъектов приводит к 10 НЯ, а отдельный цикл лечения соответствующей схемы с уменьшением

дозы и/или с увеличением длительности дозирования приводит к 5 НЯ, частота НЯ при применении схемы с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования составляет 50% частоты НЯ в соответствующей схеме с постоянным уровнем дозы и длительностью цикла.

В некоторых случаях уровень токсичности измеряют как частоту серьезных нежелательных явлений (СНЯ), развивающихся после одного цикла лечения при конкретной общей дозе CD25-ADC. Серьезное нежелательное явление (СНЯ) определяется как любое явление, которое приводит к смерти, немедленно угрожает жизни, требует стационарной госпитализации или продления существующей госпитализации, приводит к постоянной или значительной инвалидности/нетрудоспособности или представляет собой врожденную аномалию/порок развития.

Госпитализация для факультативных процедур или для соблюдения протокола не считается СНЯ. Важные медицинские явления, которые могут не привести к смерти, могут не угрожать жизни или могут не требовать госпитализации, могут считаться СНЯ, если, на основании соответствующего медицинского суждения, они могут поставить под угрозу пациента или могут потребовать медицинского или хирургического вмешательства для предотвращения 1 из исходов, перечисленных в этом определении. Примеры таких медицинских явлений включают аллергический бронхоспазм, требующий интенсивного лечения в отделении неотложной помощи или дома, стойкую патологию компонентов крови или судороги, которые не приводят к стационарной госпитализации, или развитие лекарственной зависимости или злоупотребление лекарственными средствами. Частота СНЯ при применении схемы с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования может составлять не более 95%, например, не более 90%, не более 80%, не более 70%, не более 60%, не более 50%, не более 40%, не более 30%, не более 20%, не более 10% или не более 5% от частоты СНЯ в соответствующей схеме с постоянным уровнем дозы и длительностью цикла. Нежелательные явления будут классифицированы в соответствии с СТСАЕ, версия 4.0 (v4.03, опубликовано 14 июня 2010 г.; публикация NIH № 09-5410).

В некоторых случаях уровень токсичности измеряют как частоту ограничивающей дозу токсичности (ОДТ), развивающейся после одного цикла лечения при конкретной общей дозе CD25-ADC. Частота ОДТ при применении схемы с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования может составлять не более 95%, например, не более 90%, не более 80%, не более 70%, не более 60%, не более 50%, не более 40%, не

более 30%, не более 20%, не более 10% или не более 5% от частоты ОДТ в соответствующей схеме с постоянным уровнем дозы и длительностью цикла.

Например, если отдельный цикл лечения схемы с однократной дозой у 100 субъектов приводит к 10 ОДТ, а отдельный цикл лечения соответствующей схемы с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования приводит к 5 ОДТ, частота ОДТ при применении схемы с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования составляет 50% от частоты ОДТ в соответствующей схеме с постоянным уровнем дозы и длительностью цикла.

В настоящей заявке ОДТ определяется как любое из следующих явлений, кроме тех, которые явно вызваны основным заболеванием или посторонними причинами:

- Гематологическая ОДТ определяется как:
 - Фебрильная нейтропения 3 или 4 степени тяжести или нейтропеническая инфекция.
 - Нейтропения 4 степени тяжести, длящаяся >7 дней.
 - Тромбоцитопения 4 степени тяжести.
 - Тромбоцитопения 3 степени тяжести с клинически значимым кровотечением или тромбоцитопения 3 степени тяжести, требующая переливания тромбоцитов
 - Анемия 4 степени тяжести.
- Негематологическая ОДТ определяется как:
 - Синдром лизиса опухоли 4 степени тяжести (TLS 3 степени тяжести не будет представлять собой ОДТ, если только он не приводит к необратимому повреждению органов-мишеней).
 - НЯ 3 степени тяжести или выше (включая тошноту, рвоту, диарею и дисбаланс электролитов, длительностью более 48 часов, несмотря на оптимальную терапию; исключая алопецию всех степеней тяжести).
 - Реакция гиперчувствительности 3 степени тяжести или выше (независимо от премедикации).
 - Изъязвление кожи 2 степени тяжести или выше.

Вышеуказанные нежелательные явления будут классифицированы в соответствии с СТСАЕ, версия 4.0 (v4.03, опубликовано 14 июня 2010 г.; публикация NIH № 09-5410).

Согласно настоящему изобретению также предложен способ повышения эффективности лечения, ассоциированного с введением CD25-ADC субъекту, причем указанный способ включает введение CD25-ADC в схеме с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования, определенной в настоящей заявке.

В некоторых случаях увеличение эффективности измеряют относительно схемы дозирования, имеющей постоянный уровень дозировки и длительность цикла. Уровень дозировки и длительность цикла постоянной сравнительной схемы могут быть такими же, как и начальная доза и начальная длительность схемы с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования.

В некоторых случаях уровень эффективности измеряют как долю субъектов, достигающих по меньшей мере стабильного заболевания [SD] после одного цикла лечения при конкретной общей дозе ADC (т.е. доля субъектов, достигающих либо стабильного заболевания [SD], частичного ответа [PR], либо полного ответа [CR]). Доля субъектов, достигающих по меньшей мере SD, может составлять по меньшей мере 110%, например, по меньшей мере 120%, по меньшей мере 130%, по меньшей мере 140%, по меньшей мере 150%, по меньшей мере 160%, по меньшей мере 170%, по меньшей мере 180%, по меньшей мере 190% или по меньшей мере 200% от доли субъектов, достигающих по меньшей мере стабильного заболевания [SD] в соответствующей схеме с постоянным уровнем дозы и длительностью цикла.

Например, если схема с однократной дозой у 100 субъектов приводит к по меньшей мере SD у 50 субъектов, а соответствующая схема с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования приводит к по меньшей мере SD у 80 субъектов, доля субъектов, достигающих по меньшей мере SD при применении схемы с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования составляет 160% от доли субъектов, достигающих по меньшей мере частичного ответа [SD] в соответствующей схеме с постоянным уровнем дозы и длительностью цикла.

Оценка ответа на лечение с применением ADC может быть основана на образцах костного мозга (аспират или биопсия, если аспират не может быть получен), взятых к концу каждого цикла лечения. Например, в день 19 ± 3 дня в 21-дневном цикле лечения. Ответ субъекта на ADC может быть классифицирован как CR, PR, SD или PD в соответствии с критериями классификации Лугано от 2014 года (с применением новых критериев «Cheson»), в которых:

- Полный ответ (CR) определяется как достижение каждого из следующих:
 - Узловое заболевание <1,5 см по LD_i
 - Внеузловое заболевание: отсутствует
 - Селезенка: регресс до нормы
 - Нет новых поражений
 - Костный мозг: нормальный по морфологии; если неуточненный, отрицательный по ИГХ

- Частичный ответ (PR) определяется как достижение каждого из следующих:
 - Узловое заболевание $\geq 50\%$ снижение относительно исходного уровня SPD всех целевых поражений
 - Нет увеличения нецелевых поражений
 - Селезенка: $>50\%$ уменьшение относительно исходного уровня увеличенной части селезенки (значение >13 см)
 - Нет новых поражений
- Стабильное заболевание (SD) определяется как достижение каждого из следующих:
 - Узловое заболевание $<50\%$ снижение относительно исходного уровня SPD всех целевых поражений
 - Не соблюдаются критерии для узлового PD
 - Нет прогрессирования нецелевых поражений
 - Нет прогрессирования увеличения селезенки
 - Нет новых поражений

Критерии узлового PD:

Отдельный узел/поражение должен (должно) быть патологическим, включая:

- $LDi > 1,5$ см И
- Увеличение на $\geq 50\%$ относительно минимальной измеренной величины PPD И
- Увеличение LDi или SDi относительно минимальной измеренной величины
 - $\geq 0,5$ см для поражений ≤ 2 см
 - $\geq 1,0$ см для поражений > 2 см

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения ответ по данным ПЭТ применяют в качестве критерия оценки эффективности лечения. В этих вариантах реализации для того чтобы субъект мог быть классифицирован, как достигший полного ответа [CR], он должен иметь от 1 до 3 баллов по модифицированной 5-балльной шкале, описанной в van Heertum, RL et al., Drug Des Devel Ther. 2017; 11: 1719–1728.

Отбор пациента

В определенных случаях субъектов отбирают как подходящих для лечения с применением либо (a) схемы фракционированного дозирования, либо (b) схемы с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования до получения лечения.

Предпочтительно субъектов отбирают для лечения с применением описанных схем с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования, если они имеют, предположительно имеют или у них диагностирована лимфома. Например, лимфома

может представлять собой лимфому Ходжкина или неходжкинскую лимфому. НХЛ включает лимфомы, происходящие из обоих:

(1) В-клеточных линий, такие как диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL), фолликулярная лимфома (FL), лимфома из клеток мантийной зоны (MCL), хроническая лимфоцитарная лимфома (ХЛЛ), В-клеточная лимфома из клеток краевой зоны (MZBL); и

(2) Т-клеточных линий, такие как внеузловая Т-клеточная лимфома, кожные Т-клеточные лимфомы (синдром Сезари и грибовидная гранулема), анапластическая крупноклеточная лимфома, Т-клеточная лимфобластная лимфома, включая острую Т-клеточную лимфобластную лимфому (ATLL), и ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома.

Предпочтительно субъектов отбирают для лечения с применением описанных схем фракционированного дозирования, если они имеют, предположительно имеют или у них диагностирован лейкоз. Например, лейкоз может представлять собой лейкоз ворсистых клеток (НСL), вариант лейкоза ворсистых клеток (НСL-v) и острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), такой как положительный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph⁺ ОЛЛ) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph⁻ ОЛЛ).

В настоящей заявке субъектами, которые считаются подходящими для лечения, являются те субъекты, которые, как ожидается, получают пользу от лечения или ответят на него. Субъекты могут иметь или предположительно могут иметь, или могут быть подвержены риску развития рака. У субъектов мог быть диагностирован рак. В частности, субъекты могут иметь или предположительно могут иметь, или могут быть подвержены риску развития лимфомы. В некоторых случаях субъекты могут иметь или предположительно могут иметь, или могут быть подвержены риску развития солидного рака, в котором присутствуют ассоциированные с опухолью неопухолевые клетки, которые экспрессируют CD25, такие как инфильтрирующие Т-клетки, которые экспрессируют CD25.

В некоторых случаях субъектов отбирают на основании количества или профиля экспрессии CD25. В некоторых случаях отбор основан на экспрессии CD25 на поверхности клетки.

В некоторых случаях определяют экспрессию CD25 в конкретной ткани, представляющей интерес. Например, в образце лимфоидной ткани или опухолевой ткани. В некоторых случаях определяют системную экспрессию CD25. Например, в образце циркулирующей жидкости, такой как кровь, плазма, сыворотка или лимфа.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения уровень растворимого CD25 (sCD25) измеряют в образце циркулирующей жидкости, такой как кровь, плазма, сыворотка или лимфа. Уровень показателя растворимого CD25 можно применять для определения: (1) пригодности субъекта для лечения с применением CD25-ADC; (2) оптимальной дозы CD25-ADC, которая должна быть введена субъекту; и/или (3) эффективности лечения после введения CD25-ADC. Уровень sCD25 в образце может быть количественно определен с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), например, CD25 Quantikine® ИФА, каталожные номера DR2A00, SR2A00 и PDR2A00.

В некоторых случаях субъекта отбирают как подходящего для лечения из-за присутствия экспрессии CD25 в образце. В этих случаях субъекты без экспрессии CD25 могут считаться неподходящими для лечения.

В других случаях уровень экспрессии CD25 применяют для отбора субъекта как подходящего для лечения. Если уровень экспрессии CD25 выше порогового уровня, определяют, что субъект подходит для лечения.

В некоторых случаях присутствие CD25 в клетках в образце указывает на то, что субъект подходит для лечения комбинацией, содержащей ADC. В других случаях величина экспрессии CD25 должна быть выше порогового уровня, чтобы свидетельствовать о том, что субъект подходит для лечения. В некоторых случаях наблюдение, что локализация CD25 изменяется в образце по сравнению с контролем, свидетельствует о том, что субъект подходит для лечения.

В некоторых случаях субъект считается подходящим для лечения, если клетки, полученные из лимфатического узла или внеузловых участков, реагируют с антителами к CD25, согласно определению с помощью ИГХ.

В некоторых случаях определяют, что пациент подходит для лечения, если по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или более всех клеток в образце экспрессируют CD25. В некоторых случаях, раскрытых в настоящей заявке, определяют, что пациент подходит для лечения, если по меньшей мере 5% клеток в образце экспрессируют CD25.

В некоторых случаях определяют, что пациент подходит для лечения, если он имел ОДТ в предшествующем цикле лечения однократной дозой ADC.

В некоторых случаях определяют, что пациент подходит для лечения, если он проявлял какие-либо признаки ADC-индуцированной токсичности в предшествующем цикле лечения однократной дозой ADC.

В некоторых случаях определяют, что пациент подходит для лечения, если он имеет повышенную чувствительность к ADC-индуцированной токсичности.

В некоторых случаях определяют, что пациент подходит для лечения, если его заболевание является рецидивирующим или рефрактерным.

В некоторых случаях субъект проходит неврологическое обследование до лечения с применением ADC. Предпочтительно неврологическое обследование включает тесты интенсивности, чувствительности рефлексов и глубоких сухожильных рефлексов.

В некоторых случаях определяют, что субъект не подходит для лечения с применением ADC, если он имеет или недавно имел неврологическое нарушение. Примеры таких нарушений включают полиомиелит и рассеянный склероз. Обычно неврологические нарушения, которые объясняются предыдущим анамнезом субъекта и которые, как известно, не связаны или не являются фактором риска для лечения с применением ADC, не делают субъекта неподходящим для лечения с применением ADC. Примером такого нарушения является левосторонняя слабость, которая, как известно, является результатом предшествующего острого нарушения мозгового кровообращения, такого как инсульт.

Неврологическое нарушение, обсуждаемое в настоящей заявке, может представлять собой полирадикулопатию (включая острую воспалительную демиелинизирующую полирадикулонеуропатию (AIDP)), синдром Гийена-Барре (GBS), миастению гравис или неврологическое нарушение, которое связано или является ранним признаком полирадикулита, GBS или миастении гравис (например, восходящая (двусторонняя) потеря чувствительности и/или моторная слабость).

В некоторых случаях субъект проходит неврологическое обследование после введения ADC. В некоторых случаях результаты неврологического обследования субъекта после введения ADC сравнивают с результатами до введения ADC, чтобы оценить любое изменение испытываемых неврологических параметров. В некоторых случаях лечение с применением ADC уменьшают, приостанавливают или окончательно прекращают, если субъект испытывает неврологическую токсичность.

Неврологическая токсичность, обсуждаемая в настоящей заявке, может представлять собой полирадикулопатию (включая острую воспалительную демиелинизирующую полирадикулонеуропатию (AIDP)), синдромом Гийена-Барре (GBS), миастению гравис или неврологическое нарушение, которое связано с или является ранним признаком полирадикулита, GBS или миастении гравис (например, восходящая (двусторонняя) потеря чувствительности и/или моторная слабость).

В некоторых случаях субъект проходит неврологическое обследование после каждого введения ADC. В некоторых случаях результаты неврологического обследования субъекта после каждого введения ADC сравнивают с результатами перед самым

последним введением ADC, чтобы оценить любое изменение испытываемых неврологических параметров. В некоторых случаях результаты неврологического обследования субъекта после каждого введения ADC сравнивают с результатами перед первым введением ADC, чтобы оценить любое изменение испытываемых неврологических параметров.

В некоторых случаях субъект проходит неврологическое обследование, если он испытывает неврологическую токсичность после введения ADC.

В некоторых случаях лечение с применением ADC уменьшают, приостанавливают или окончательно прекращают, если субъект имеет неврологическое нарушение или испытывает неврологическую токсичность. Например, если субъект испытывает неврологическую токсичность ≥ 1 степени тяжести, такую как неврологическая токсичность 1 степени тяжести, которая связана или является ранним показателем полирадикулита (например, восходящая (двусторонняя) потеря чувствительности и/или моторная слабость), лечение с применением ADC может быть уменьшено или приостановлено. В некоторых случаях, если субъект испытывает неврологическую токсичность ≥ 2 степени тяжести (например, полирадикулит или GBS 2 степени тяжести), лечение с применением ADC может быть окончательно прекращено.

Нежелательные явления будут классифицированы в соответствии с СТСАЕ, версия 4.0 (v4.03, опубликовано 14 июня 2010 г.; публикация NIH № 09-5410).

В некоторых случаях лечение с применением ADC уменьшают путем уменьшения дозы ADC, которую вводят субъекту в каждом последующем цикле лечения. В некоторых случаях лечение с применением ADC уменьшают путем увеличения длительности каждого последующего цикла лечения, например, с 3-недельного цикла до 6-недельного цикла. В некоторых случаях лечение с применением ADC уменьшают путем уменьшения дозы ADC, которую вводят субъекту в каждом последующем цикле лечения, и увеличения длительности каждого последующего лечения.

В некоторых случаях лечение с применением ADC приостанавливают путем прекращения лечения с применением ADC до разрешения токсичности. В некоторых случаях лечение с применением ADC возобновляют после разрешения токсичности до исходных условий. Субъект может находиться под наблюдением еженедельно, пока неврологическая токсичность не разрешится. В некоторых случаях лечение приостанавливают на срок до 3 недель (21 день).

Например, в некоторых случаях субъект проходит неврологическое обследование, если он испытывает неврологическую токсичность ≥ 1 степени тяжести, такую как неврологическая токсичность 1 степени тяжести, которая связана или является ранним

признаком полирадикулита (например, восходящая (двусторонняя) потеря чувствительности и/или моторная слабость). В некоторых случаях, если субъект испытывает неврологическую токсичность ≥ 1 степени тяжести (например, полирадикулит или GBS 1 степени тяжести), лечение с применением ADC возобновляют после разрешения токсичности до исходных условий. Субъект может находиться под наблюдением еженедельно, пока неврологическая токсичность не разрешится.

В некоторых случаях, если субъект испытывает неврологическую токсичность ≥ 2 степени тяжести (например, полирадикулит или GBS 2 степени тяжести), лечение с применением ADC окончательно прекращают.

В некоторых случаях определяют, что субъект не подходит для лечения с применением ADC, если он имел, недавно имел или имел в анамнезе инфекцию, вызванную патогеном, который может быть ассоциирован с неврологическим и/или связанным с иммунитетом заболеванием. Примеры таких патогенов включают HSV1, HSV2, VZV, EBV, CMV, корь, грипп А, вирус Зика, вирус Чикунгунья, *Mycoplasma pneumoniae*, *Campylobacter jejuni* или энтеровирус D68.

В некоторых случаях лечение с применением ADC уменьшают, приостанавливают или окончательно прекращают, если субъект испытывает или приобрел инфекцию, вызванную патогеном, который может быть ассоциирован с неврологическим и/или связанным с иммунитетом заболеванием. Примеры таких патогенов включают HSV1, HSV2, VZV, EBV, CMV, корь, грипп А, вирус Зика, вирус Чикунгунья, *Mycoplasma pneumoniae*, *Campylobacter jejuni* или энтеровирус D68. В некоторых случаях лечение с применением ADC приостанавливают на по меньшей мере 4 недели после разрешения симптомов инфекции.

Примеры связанных с иммунитетом заболеваний включают ревматоидный артрит, системный прогрессирующий склероз [склеродермию], системную красную волчанку, синдром Шегрена, аутоиммунный васкулит [например, гранулематоз Вегенера].

В некоторых случаях лечение с применением ADC уменьшают, приостанавливают или полностью прекращают, если субъект испытывает аутоиммунную токсичность ≥ 1 степени тяжести (например, эндокринопатии).

Образцы

Образец может содержать или может быть получен (происходить) из: некоторого количества крови; некоторого количества сыворотки, происходящей из крови субъекта, которая может содержать жидкую часть крови, полученную после удаления фибринового сгустка и клеток крови; некоторого количества сока поджелудочной железы; образца ткани или биопсии; или клеток, выделенных у указанного субъекта.

Образец может быть взят из любой ткани или жидкости организма. В определенных случаях образец может включать или может происходить из образца ткани, биопсии, резекции или выделенных клеток от указанного субъекта.

В некоторых случаях образец представляет собой образец ткани. Образец может представлять собой образец опухолевой ткани, такой как раковая опухолевая ткань. Образец мог быть получен с помощью биопсии опухоли. В некоторых случаях образец представляет собой образец лимфоидной ткани, такой как образец лимфоидного поражения или биопсия лимфатического узла. В некоторых случаях образец представляет собой биопсию кожи.

В некоторых случаях образец берут из жидкости организма, более предпочтительно из той, которая циркулирует по всему организму. Соответственно, образец может представлять собой образец крови или образец лимфы. В некоторых случаях образец представляет собой спинномозговую жидкость, образец мочи или образец слюны.

В некоторых случаях образец представляет собой образец крови, аспират костного мозга или образец, происходящий из крови. Образец, происходящий из крови, может представлять собой отобранную фракцию крови субъекта, например, отобранную фракцию, содержащую клетки, или фракцию плазмы или сыворотки.

Отобранная фракция, содержащая клетки, может содержать типы клеток, представляющие интерес, которые могут включать белые клетки крови (БКК), в частности, мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК) и/или гранулоциты, и/или красные клетки крови (ККК). Соответственно, способы согласно настоящему изобретению могут включать обнаружение полипептида CD25 или нуклеиновой кислоты в крови, в белых клетках крови, мононуклеарных клетках периферической крови, гранулоцитах и/или красных клетках крови.

Образец может быть свежим или архивным. Например, архивная ткань может быть получена при первом диагнозе субъекта или биопсии при рецидиве. В определенных случаях образец представляет собой свежую биопсию.

Статус субъекта

Субъект может представлять собой животное, млекопитающее, плацентарное млекопитающее, сумчатое (например, кенгуру, вомбата), однопроходное животное (например, утконоса), грызуна (например, морскую свинку, хомяка, крысу, мышь), представителя мышинных (например, мышь), зайцеобразного (например, кролика), пернатого (например, птицу), представителя собачьих (например, собаку), представителя кошачьих (например, кошку), представителя лошадиных (например, лошадь), свинообразного (например, свинью), представителя овечьих (например, овцу),

представителя бычьих (например, корову), примата, обезьянообразное (например, обезьяну или человекообразную обезьяну), обезьяну (например, мартышку, павиана), человекообразную обезьяну (например, гориллу, шимпанзе, орангутана, гиббона) или человека.

Кроме того, субъект может иметь любую из его форм развития, например, плод. Согласно одному предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения субъект представляет собой человека. Термины «субъект», «пациент» и «индивидуум» используются в настоящей заявке взаимозаменяемо.

В некоторых случаях, раскрытых в настоящей заявке, субъект имеет или предположительно имеет, или было выявлено, что он подвержен риску развития рака. В некоторых случаях, раскрытых в настоящей заявке, у субъекта уже диагностирован рак.

Субъект может иметь, предположительно имеет, было выявлено, что он подвержен риску развития или у него диагностирована лимфома, такая как (классическая) лимфома Ходжкина (включая узловую склерозирующую, с преобладанием лимфоцитов, лимфоцитарную или типа со смешанной насыщенностью клетками, или с неустановленным типом) или НХЛ. НХЛ включает лимфомы, происходящие из обоих: (1) В-клеточных линий, такие как диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL), фолликулярная лимфома (FL), лимфома из клеток мантийной зоны (MCL), хроническая лимфоцитарная лимфома (ХЛЛ), В-клеточная лимфома из клеток краевой зоны (MZBL); и (2) Т-клеточных линий, такие как внеузловая Т-клеточная лимфома, кожные Т-клеточные лимфомы (синдром Сезари и грибовидная гранулема), анапластическая крупноклеточная лимфома, Т-клеточная лимфобластная лимфома, включая острую Т-клеточную лимфобластную лимфому (ATLL), и ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома. Таких субъектов предпочтительно лечат с применением схемы с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования, описанной в настоящей заявке.

В некоторых случаях у субъекта диагностирована кожная Т-клеточная лимфома, грибовидная гранулема, синдром Сезари, системный мастоцитоз, В-клеточная лимфома, негематопэтические опухоли, периферическая Т-клеточная лимфома и гистиоцитарная пролиферация.

В некоторых случаях у субъекта диагностирован солидный рак, содержащий CD25⁺ экспрессирующие инфильтрирующие Т-клетки.

Субъект может проходить или прошел терапевтическое лечение указанного рака. Субъект мог ранее получить ADCX25 или не получал его. В некоторых случаях рак представляет собой лимфому, включая лимфому Ходжкина или неходжкинскую лимфому.

Контроли

В некоторых случаях экспрессию CD25 у субъекта сравнивают с целевой экспрессией в контроле. Контроли можно применять для подтверждения правильности окрашивания и для выявления экспериментальных артефактов.

В некоторых случаях контроль может представлять собой эталонный образец или эталонный набор данных. Эталон может представлять собой образец, который был получен ранее от субъекта с известной степенью пригодности. Эталон может представлять собой набор данных, полученный в результате анализа эталонного образца.

Контроли могут представлять собой положительные контроли, в которых молекула-мишень, как известно, присутствует или экспрессируется на высоком уровне, или отрицательные контроли, в которых молекула-мишень, как известно, отсутствует или экспрессируется на низком уровне.

Контроли могут представлять собой образцы тканей, полученные от субъектов, которые, как известно, получают пользу от лечения. Ткань может быть того же типа, как и испытываемый образец. Например, образец опухолевой ткани от субъекта можно сравнить с контрольным образцом опухолевой ткани от субъекта, который, как известно, подходит для лечения, такого как субъект, который ранее ответил на лечение.

В некоторых случаях контроль может представлять собой образец, полученный от того же субъекта, как и испытываемый образец, но из ткани, которая, как известно, является здоровой. Таким образом, образец раковой ткани от субъекта можно сравнивать с образцом нераковой ткани.

В некоторых случаях контроль представляет собой образец культуры клеток.

В некоторых случаях испытываемый образец анализируют до инкубации с антителом для определения уровня фонового окрашивания, присущего этому образцу.

В некоторых случаях применяют контроль изотипа. В контролях изотипа применяют антитело того же класса, как и целевое специфичное антитело, но они не вступают в иммунные взаимодействия с образцом. Такие контроли можно применять для того чтобы отличить неспецифические взаимодействия целевого специфичного антитела.

Способы могут включать интерпретацию морфологии и иммуногистохимии гематопатологом, чтобы гарантировать точную интерпретацию результатов испытания. Способ может включать подтверждение того, что профиль экспрессии коррелирует с ожидаемым профилем. Например, при анализе величины экспрессии CD25 способ может включать подтверждение того, что в испытываемом образце экспрессия наблюдается в виде окрашивания мембраны с цитоплазматическим компонентом. Способ может включать подтверждение того, что соотношение целевого сигнала и шума выше

порогового уровня, что позволяет четко различать специфичные и неспецифичные фоновые сигналы.

Способы лечения

В настоящей заявке термин «лечение», применительно к лечению состояния, обычно относится к лечению и терапии, будь то человека или животного (например, в ветеринарных приложениях), в которых достигается некоторый целевой терапевтический эффект, например, ингибирование прогрессирования состояния, и включает уменьшение скорости прогрессирования, остановку скорости прогрессирования, регрессию состояния, улучшение состояния и излечение состояния. Также включено лечение как профилактическая мера (т. е. профилактика, предотвращение).

В настоящей заявке термин «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» относится к такому количеству активного соединения или материала, композиции или лекарственной формы, содержащей активное соединение, которое эффективно для достижения некоторого целевого терапевтического эффекта, соразмерно с разумным соотношением польза/риск, при введении в соответствии с целевой схемой лечения. Обычно, если способ лечения описывает применение ADC, подразумевается, что ADC применяют в терапевтически эффективном количестве.

Фактическое введенное количество, а также скорость и временная динамика введения будут зависеть от характера и степени тяжести того, что лечат. Назначение лечения, например, принятие решений о дозировке, входит в обязанности врачей общей практики и других врачей. Субъект мог пройти испытание, чтобы определить, подходит ли он для получения лечения в соответствии со способами, раскрытыми в настоящей заявке. Способ лечения может содержать этап определения того, подходит ли субъект для лечения с применением способа, раскрытого в настоящей заявке.

Аналогичным образом, в настоящей заявке термин «профилактически эффективное количество» относится к такому количеству активного соединения или материала, композиции или лекарственной формы, содержащей активное соединение, которое эффективно для достижения некоторого целевого профилактического эффекта, соразмерно с разумным соотношением польза/риск, при введении в соответствии с целевой схемой лечения.

В настоящей заявке раскрыты способы терапии. Также предложен способ лечения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества ADC в схеме фракционированного дозирования.

ADC может содержать антитело к CD25. Антитело к CD25 может представлять собой NuMax-TAC™. ADC может содержать лекарственное средство, которое

представляет собой димер PBD. ADC может представлять собой ADC к CD25 и, в частности, ADCX25. ADC может представлять собой ADC, раскрытый в WO2014/057119.

Лечение может включать введение ADC по отдельности или в дополнительной комбинации с другими средствами лечения, либо одновременно, либо последовательно, в зависимости от состояния, подлежащего лечению. При последовательном введении в некоторых случаях ADC вводят до другого лечения; для других случаев ADC вводят после другого лечения. Примеры способов лечения и терапии включают, но не ограничиваются ими, химиотерапию (введение активных агентов, включая, например, лекарственные средства, такие как химиотерапевтические средства); хирургическое вмешательство; и лучевую терапию.

«Химиотерапевтический агент» представляет собой химическое соединение, которое можно применять для лечения рака, независимо от механизма действия. Классы химиотерапевтических агентов включают, но не ограничиваются ими: алкилирующие агенты, антиметаболиты, растительные алкалоиды, блокирующие митотическое веретено, цитотоксические/противоопухолевые антибиотики, ингибиторы топоизомеразы, антитела, фотосенсибилизаторы и ингибиторы киназы. Химиотерапевтические агенты включают соединения, используемые в «нацеленной терапии» и обычной химиотерапии.

Примеры химиотерапевтических агентов включают: леналидомид (ревлимид[®], Celgene), вориностат (золинза[®], Merck), панобиностат (фаридак[®], Novartis), моцетиностат (MGCD0103), эверолимус (зортресс[®], цертикан[®], Novartis), бендамустин (треакисим[®], рибомустин[®], левакт[®], треанда[®], Mundipharma International), эрлотиниб (тарцева[®], Genentech/OSI Pharm.), доцетаксел (таксотер[®], Sanofi-Aventis), 5-FU (фторурацил, 5-фторурацил, № CAS 51-21-8), гемцитабин (гемзар[®], Lilly), PD-0325901 (№ CAS 391210-10-9, Pfizer), цисплатин (цис-диамин, дихлорплатина (II), № CAS 15663-27-1), карбоплатин (№ CAS 41575-94-4), паклитаксел (таксол[®], Bristol-Myers Squibb Oncology, Принстон, Нью-Джерси, США), трастузумаб (герцептин[®], Genentech), темозоломид (4-метил-5-оксо-2,3,4,6,8-пентазабицикло[4.3.0]нона-2,7,9-триен-9-карбоксамид, № CAS 85622-93-1, темодар[®], темодал[®], Schering Plough), тамоксифен ((Z)-2-[4-(1,2-дифенилбут-1-енил)фенокси]-N,N-диметилэтанамин, нолвадекс[®], истубал[®], валодекс[®]) и доксорубицин (адриамицин[®]), Akti-1/2, HPPD и рапамицин.

Другие примеры химиотерапевтических агентов включают: оксалиплатин (элоксатин[®], Sanofi), бортезомиб (велкейд[®], Millennium Pharm.), сутент (сунитиниб[®], SU11248, Pfizer), летрозол (фемара[®], Novartis), иматиниб мезилат (гливек[®], Novartis), XL-518 (ингибитор Mek, Exelixis, WO 2007/044515), ARRY-886 (ингибитор Mek, AZD6244, Array BioPharma, Astra Zeneca), SF-1126 (ингибитор PI3K, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-

235 (ингибитор PI3K, Novartis), XL-147 (ингибитор PI3K, Exelixis), РТК787/ЗК 222584 (Novartis), фулвестрант (фазлодекс[®], AstraZeneca), лейковорин (фолиновая кислота), рапамин (сиролимус, рапамун[®], Wyeth), лапатиниб (тайкерб[®] GSK572016, Glaxo Smith Kline), лонафарниб (сарасар[™], SCH 66336, Schering Plough), сорафениб (нексавар[®], BAY43-9006, Bayer Labs), гефитиниб (иресса[®], AstraZeneca), иринотекан (камптосар[®], CPT-11 Pfizer), типифарниб (зарнестра[™], Johnson&Johnson), абраксан[™] (без кремофора), альбумин-модифицированные составы наночастиц паклитаксела (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Иллинойс, США), вандетаниб (rINN, ZD6474, закзима[®], AstraZeneca), хлоранмбуцил, AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), темсиролимус (торизел[®], Wyeth), пазопаниб (GlaxoSmithKline), канфосфамид (телцита[®], Telik), тиотепа и циклофосфамид (цитоксан[®], неосар[®]); алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, включая алтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфамид, триэтилентифосфамид и триметилломеламин; ацетогенины (в частности, буллатацин и буллатацинон); камптотецин (включая синтетический аналог топотекан); бриостатин; каллистатин; СС-1065 (включая его синтетические аналоги адозелезин, карзелезин и бизелезин); криптофицины (в частности, криптофицин 1 и криптофицин 8); доластатин; дуокармицин (включая синтетические аналоги КВ-2189 и СВ1-ТМ1); элейтеробин; панкреатистатин; саркодиктин; спонгистатин; азотные иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорфосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, гидрохлорид оксида мехлорэтамина, мелфалан, новэмбихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урамустин; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин и ранимнустин; антибиотики, такие как энедииновые антибиотики (например, калихеамицин, калихеамицин гамма-II, калихеамицин-омегаII (*Angew Chem. Intl. Ed. Engl.* (1994) 33:183-186); динемидин, динемидин А; бисфосфонаты, такие как клодронат; эсперамицин; а также хромофорную часть неокарциностатина и родственные хромофоры хромопротеиновых энедииновок антибиотиков), аклациномизины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, карабицин, карминомицин, карзинофилин, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, морфолино-доксорубицин, цианоморфолино-доксорубицин, 2-пирролинодоксорубицин и дезоксидоксорубицин), эпирубицин, эсорубицин, идарубицин, неморубицин, марцелломицин, митомицины, такие как митомицин С, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, порфирамицин, пурамицин, келамицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин, зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и

5-фторурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметрексат; аналоги пурина, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидина, такие как анцитабин, азациитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; андрогены, такие как калустерон, дромостанолон пропионат, эпителиостанол, мепитиостан, тестолактон; средства, угнетающие функции надпочечников, такие как аминоклутетимид, митотан, трилостан; восполнитель фолиевой кислоты, такой как фролиновая кислота; ацеглатон; гликозид альдофосфамида; аминоклевулиновая кислота; энилурацил; амсакрин; бестрабуцил; бисантрен; эдатраксат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; элфорнитин; ацетат эллиптиния; эпотилон; этоглуцид; нитрат галлия; гидроксимочевина; лентинан; лонидаинин; майтанзиноиды, такие как майтанзин и ансамитоцины; митогуазон; митоксантрон; мопиданмол; нитраерин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; лосоксантрон; подофиллиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарбазин; полисахаридный комплекс PSK[®] (JHS Natural Products, Юджин, Орегон, США); разоксан; ризоксин; сизофиран; спирогерманий; тенуазонозная кислота; триазиквон; 2,2',2''-трихлортриэтиламин; трихотецены (в частности, токсин Т-2, верракурин А, роридин А и ангидин); уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид («Ара-С»); циклофосфамид; тиотепа; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платины, такие как цисплатин и карбоплатин; винбластин; этопозид (VP-16); ифосфамид; митоксантрон; винкристин; винорелбин (навельбин[®]); новантрон; тенипозид; эдатрексат; дауномицин; аминоклутерин; капецитабин (кселода[®], Roche); ибандронат; СРТ-11; ингибитор топоизомеразы RFS 2000; дифформетилорнитин (DMFO); ретиноиды, такие как ретиноевая кислота; и фармацевтически приемлемые соли, кислоты и производные любого из вышеупомянутых. Можно применять комбинации агентов, такие как СНР (доксорубицин, преднизон, циклофосфамид) или СНОР (доксорубицин, преднизон, циклофосфамид, винкристин).

В определение «химиотерапевтический агент» также включены: (i) противогормональные агенты, функция которых заключается в регуляции или ингибировании действия гормона на опухоли, такие как антиэстрогены и селективные модуляторы рецепторов эстрогена (SERM), включая, например, тамоксифен (включая нолвадекс[®]; цитрат тамоксифена), ралоксифен, дролоксифен, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY117018, онапристон и фарестон[®] (цитрат торемифина); (ii) ингибиторы ароматазы, которые ингибируют фермент ароматазу, которая регулирует выработку эстрогена в надпочечниках, такие как, например, 4(5)-имидазолы,

аминоглутетимид, мегасе[®] (ацетат мегестрола), аромазин[®] (экземестан; Pfizer), форместание, фадрозол, ривисор[®] (ворозол), фемара[®] (летрозол; Novartis) и аримидекс[®] (анастрозол; AstraZeneca); (iii) антиандрогены, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид, лейпролид и гозерелин; а также троксацитабин (1,3-диоксолан-нуклеозидный аналог цитозина); (iv) ингибиторы протеинкиназы, такие как ингибиторы MEK (WO 2007/044515); (v) ингибиторы липидкиназы; (vi) антисмысловые олигонуклеотиды, в частности, те, которые ингибируют экспрессию генов в сигнальных путях, участвующих в aberrантной пролиферации клеток, например, PKC-альфа, Raf и H-Ras, такие как облимерсен (генасенс[®], Genta Inc.); (vii) рибозимы, такие как ингибиторы экспрессии VEGF (например, ангиозим[®]) и ингибиторы экспрессии HER2; (viii) вакцины, такие как вакцины для генной терапии, например, алловектин[®], лейвектин[®] и ваксид[®]; пролейкин[®] rIL-2; ингибиторы топоизомеразы I, такие как лютротекан[®]; абареликс[®] gmRH; (ix) антиангиогенные агенты, такие как бевацизумаб (авастин[®], Genentech); и фармацевтически приемлемые соли, кислоты и производные любого из вышеупомянутых.

В определение «химиотерапевтический агент» также включены терапевтические антитела, такие как алемтузумаб (кампат), бевацизумаб (авастин[®], Genentech); цетуксимаб (эрбитукс[®], Imclone); панитумумаб (вектибикс[®], Amgen), ритуксимаб (ритуксан[®], Genentech/Biogen Idec), офатумумаб (арзеппа[®], GSK), пертузумаб (перджета[™], омнитарг[™], 2C4, Genentech), трастузумаб (герцептин[®], Genentech), тозитумомаб (бексар, Corixa), MDX-060 (Medarex) и конъюгат антитело-лекарственное средство, гемтузумаб озогамидин (милотарг[®], Wyeth) или ингибиторы контрольной точки, такие как пембролизумаб (китруда), ниволумаб (опдиво), атезолизумаб (тецентрик), дурвалумаб (имфинзи) и ипилимумаб (ервой).

В частности, в некоторых случаях ADC вводят субъектам в комбинации с ритуксимабом.

Гуманизированные моноклональные антитела с терапевтическим потенциалом в качестве химиотерапевтических агентов в комбинации с конъюгатами согласно настоящему изобретению включают: алемтузумаб, аполизумаб, азелизумаб, атлизумаб, бапинеизумаб, бевацизумаб, биватузумаб мерганзин, кантузумаб мерганзин, цеделизумаб, цертолизумаб пегол, цидфузитузумаб, цидтузумаб, даклизумаб, экулизумаб, эфализумаб, эпратузумаб, эрлизумаб, фелвизумаб, фонтолизумаб, гемтузумаб озогамидин, инотузумаб озогамидин, ипилимумаб, лабетузумаб, линтузумаб, матузумаб, меполизумаб, мотавизумаб, мотовизумаб, натализумаб, нимотузумаб, ноловизумаб, нумавизумаб, окрелизумаб, омализумаб, паливизумаб, пасколизумаб, пекфуситузумаб, пектузумаб, пертузумаб, пекселизумаб, раливизумаб, ранибизумаб, ресливизумаб, реслизумаб,

ресивизумаб, ровелизумаб, руплизумаб, сибротузумаб, сиплизумаб, сонтузумаб, такатузумаб, тетраксетан, тадоцизумаб, тализумаб, тефибазумаб, тоцилизумаб, торализумаб, трастузумаб, тукотузумаб, целмолейкин, тукузитузумаб, умавизумаб, уртоксазумаб и визилизумаб.

Комбинация со стероидами

При разработке схем дозирования ADC, описанных в настоящей заявке, было обнаружено, что введение стероидов, таких как дексаметазон, уменьшает частоту и/или степень тяжести симптома токсичности, о котором сообщают субъекты.

Соответственно, согласно предпочтительным вариантам реализации настоящего изобретения ADC вводят в комбинации со стероидом, таким как дексаметазон.

Предпочтительно стероид представляет собой дексаметазон. Другие подходящие стероиды находятся в классах кортикостероидов, таких как глюкокортикоиды. Примеры глюкокортикоидов включают кортизол (гидрокортизон), кортизон, преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон, бетаметазон, триамцинолон, ацетат флудрокортизона и ацетат дезоксикортикостерона.

Стероид можно вводить до введения ADC, например, по меньшей мере за 2 часа, по меньшей мере 6 часов, по меньшей мере 12 часов или за день до введения ADC.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения первую дозу стероида вводят за день до введения ADC. Вторую дозу стероида затем можно вводить в день введения ADC, предпочтительно до введения ADC, например, по меньшей мере за 2 часа до введения ADC. Третью дозу стероида затем можно вводить на следующий день после введения ADC. В схемах дозирования, включающих более одного введения ADC на цикл лечения (например, схемы фракционированного дозирования), стероид предпочтительно вводят только в сочетании с первым введением ADC в каждом цикле лечения.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения первую дозу стероида вводят в день введения ADC, предпочтительно до введения ADC, например, по меньшей мере за 2 часа до введения ADC. Вторую дозу стероида затем можно вводить на следующий день после введения ADC. В схемах дозирования, включающих более одного введения ADC на цикл лечения (например, схемы фракционированного дозирования), стероид предпочтительно вводят только в сочетании с первым введением ADC в каждом цикле лечения.

Стероид можно вводить с помощью любого способа, известного в данной области техники, такого как пероральный, парентеральный (например, внутривенная,

внутримышечная или интратекальная инъекция), ингаляционный или местный. Предпочтительно стероид вводят перорально.

Стероид можно вводить в различных схемах дозирования. Например, доза стероида, подлежащая введению в сутки, может быть введена в виде однократной дозы, двух частичных доз, трех частичных доз или более чем трех частичных доз. Предпочтительно частичные дозы имеют одинаковый размер. Предпочтительно дозу стероида, подлежащую введению в сутки, вводят в виде двух равных частичных доз.

Каждая доза стероида может составлять 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг, 10 мг, 11 мг, 12 мг, 14 мг, 16 мг, 18 мг, 20 мг, 22 мг, 24 мг, 26 мг, 28 мг или 30 мг.

Каждая частичная доза стероида может составлять 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг, 10 мг, 11 мг, 12 мг, 13 мг, 14 мг или 15 мг.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения дексаметазон вводят перорально в виде 4 мг два раза в сутки: (i) за день до введения ADC, (ii) в день введения ADC, и (iii) через день после введения ADC. Стероид вводят в сочетании с ADC, введенным только в неделю 1, в день 1 каждого цикла, независимо от графика лечения ADC.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения дексаметазон вводят перорально в виде 4 мг два раза в сутки: (i) в день введения ADC, по меньшей мере за 2 часа до ADC, и (ii) через день после введения ADC. Стероид вводят в сочетании с ADC, введенным только в неделю 1, в день 1 каждого цикла, независимо от графика лечения ADC.

Дексаметазон:

(i) Номер CAS→50-02-2

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

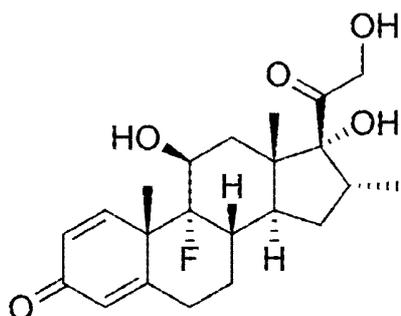
(ii) Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) →7S5I7G3JQL

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

(III) Название по IUPAC

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

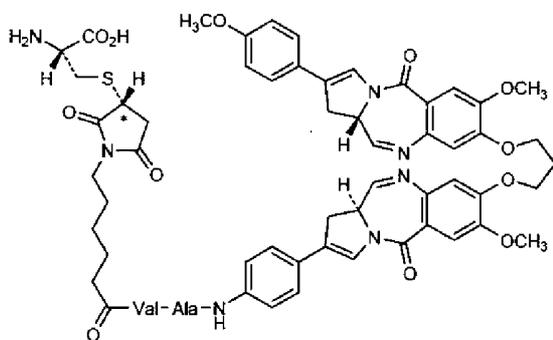
(iv) Структура→



Композиции в соответствии с настоящим изобретением представляют собой предпочтительные фармацевтические композиции. Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением и для применения в соответствии с настоящим изобретением могут содержать, в дополнение к активному ингредиенту, т.е. соединению-конъюгату, фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель, буфер, стабилизатор или другие материалы, хорошо известные специалистам в данной области техники. Такие материалы должны быть нетоксичными и не должны создавать помехи для эффективности активного ингредиента. Точный характер носителя или другого материала будет зависеть от пути введения, который может быть пероральным или с помощью инъекции, например, кожной, подкожной или внутривенной.

ADCx25 можно вводить в комбинации с SGN-CD33A или инотузумабом озогамицином.

SGN-CD33A представляет собой ADC к CD33, который также известен как вадастуксимаб талирин. Он имеет № CAS 1436390-64-5. Он имеет структуру:



где указанная аминокислота цистеин представляет собой остаток цистеина 239 в тяжелой цепи следующей последовательности антитела:

[Тяжелая цепь]

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT NYDINWVRQA PGQGLEWIGW
IYPGDGSTKY NEKFKAKATL TADTSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCASGY
EDAMDYWGQG TTVTSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF
PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTQTYIC

NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPC*V FLFPPKPKDT
LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT
LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS
DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK

[Легкая цепь]

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT INCKASQDIN SYLSWFQQKP GKAPKTLIYR 50
ANRLVDGVPS RFSGSGSGQD YTLTISSLQP EDFATYYCLQ YDEFPLTFGG
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEN

Инотузумаб озогомицин представляет собой ADC к CD22. Он имеет № CAS 635715-01-4 и уникальный идентификатор ингредиента Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) P93RUU11P7.

Фармацевтические композиции для перорального введения могут быть в форме таблетки, капсулы, порошка или жидкости. Таблетка может содержать твердый носитель или адьювант. Жидкие фармацевтические композиции обычно содержат жидкий носитель, такой как вода, нефтяные, животные или растительные масла, минеральное масло или синтетическое масло. Может быть включен физиологический солевой раствор, раствор декстрозы или другого сахара или гликоли, такие как этиленгликоль, пропиленгликоль или полиэтиленгликоль. Капсула может содержать твердый носитель, такой как желатин.

Для внутривенной, кожной или подкожной инъекции или инъекции в место поражения активный ингредиент будет в форме парентерально приемлемого водного раствора, который не содержит пирогены и имеет подходящий pH, изотоничность и стабильность. Специалисты с соответствующими навыками в данной области техники способны приготовить подходящие растворы, применяя, например, изотонические носители, такие как инъекция хлорида натрия, инъекция раствора Рингера, инъекция раствора Рингера с лактозой. При необходимости могут быть включены консерванты, стабилизаторы, буферы, антиоксиданты и/или другие добавки.

Дозировка

Специалист в данной области техники поймет, что подходящие дозировки ADC и композиций, содержащих эти активные элементы, могут варьироваться у разных субъектов. Определение оптимальной дозировки обычно будет включать компенсацию уровня терапевтической пользы с любым риском или вредными побочными эффектами.

Выбранный уровень дозировки будет зависеть от множества факторов, включая, но не ограничиваясь ими, активность конкретного соединения, путь введения, время введения, скорость выведения соединения, длительность лечения, другие лекарственные средства, соединения и/или материалы, применяемые в комбинации, степень тяжести состояния, а также вид, пол, возраст, массу, состояние, общее состояние здоровья и анамнез субъекта. Количество соединения и путь его введения будут, в конечном счете, оставлены на усмотрение врача, ветеринара или клинициста, несмотря на то, что обычно дозировка будет выбрана для достижения локальных концентраций в месте действия, которые позволяют достичь целевого эффекта, не вызывая существенных опасных или вредных побочных эффектов.

В определенных аспектах дозировку ADC определяют на основании экспрессии CD25 в образце, полученном от субъекта. Таким образом, уровень или локализация экспрессии CD25 в образце может указывать на то, что требуется более высокая или более низкая доза ADC. Например, высокий уровень экспрессии CD25 может указывать на то, что подходящей будет более высокая доза ADC. В некоторых случаях высокий уровень экспрессии CD25 может указывать на необходимость введения другого агента в дополнение к ADC. Например, введение ADC в сочетании с химиотерапевтическим агентом. Высокий уровень экспрессии CD25 может указывать на более интенсивную терапию.

В целом, подходящая доза каждого активного соединения находится в диапазоне от приблизительно 100 нг до приблизительно 25 мг (более типично от приблизительно 1 мкг до приблизительно 10 мг) на килограмм массы тела субъекта в сутки. Если активное соединение представляет собой соль, сложный эфир, амид, пролекарство или тому подобное, вводимое количество рассчитывают на основании исходного соединения, и, таким образом, фактическая масса, которая должна быть применена, пропорционально увеличивается.

В некоторых ситуациях нормирование дозировки на основании параметров размера тела, таких как площадь поверхности тела (BSA), позволяет лучше учесть изменчивость фармакокинетики ADC между субъектами, такую как скорость клиренса, чем нормирование на основании массы тела. В этих ситуациях расчет уровней дозировки с применением параметров размера тела обеспечивает более точное дозирование.

Соответственно, в некоторых аспектах дозу ADC, вводимую субъекту, нормируют к размеру тела субъекта (т. е. не к массе тела субъекта). В некоторых случаях дозу ADC, вводимую субъекту, нормируют к площади поверхности тела субъекта (BSA). Предпочтительно, дозировку ADC нормируют к BSA с применением формулы Дюбуа

(раскрытой, например, в Japanese Journal of Clinical Oncology, Volume 33, Issue 6, 1 June 2003, Pages 309–313, <https://doi.org/10.1093/jjco/hyg062>).

Антитела

В настоящей заявке термин «антитело» используется в самом широком смысле и конкретно включает моноклональные антитела, поликлональные антитела, димеры, мультимеры, полиспецифические антитела (например, биспецифические антитела), интактные антитела (также описанные как «полноразмерные» антитела) и фрагменты антител, при условии, что они проявляют целевую биологическую активность, например, возможность связывать первый белок-мишень (Miller *et al* (2003) *Jour. of Immunology* 170:4854-4861). Антитела могут быть мышинными, человеческими, гуманизированными, химерными или происходящими из других видов, таких как кролик, коза, овца, лошадь и верблюд.

Антитело представляет собой белок, вырабатываемый иммунной системой, который способен распознавать и связываться с конкретным антигеном. (Janeway, C., Travers, P., Walport, M., Shlomchik (2001) *Immuno Biology*, 5 изд., Garland Publishing, New York). Антиген-мишень обычно имеет множество сайтов связывания, также называемых эпитопами, распознаваемыми областями, определяющими комплементарность (CDR), на множестве антител. Каждое антитело, которое специфично связывается с отличающимся эпитопом, имеет отличающуюся структуру. Таким образом, один антиген может иметь более одного соответствующего антитела. Антитело может включать полноразмерную молекулу иммуноглобулина или иммунологически активную часть полноразмерной молекулы иммуноглобулина, т. е. молекулу, которая содержит антигенсвязывающий сайт, который иммуноспецифически связывает антиген мишени, представляющей интерес, или его часть, причем такие мишени включают, но не ограничиваются ими, раковую клетку или клетки, которые вырабатывают аутоиммунные антитела, ассоциированные с аутоиммунным заболеванием. Иммуноглобулин может быть любого типа (например, IgG, IgE, IgM, IgD и IgA), класса (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2) или подкласса или аллотипа (например, G1m1, G1m2, G1m3, не-G1m1 человека [т.е. любой аллотип, кроме G1m1], G1m17, G2m23, G3m21, G3m28, G3m11, G3m5, G3m13, G3m14, G3m10, G3m15, G3m16, G3m6, G3m24, G3m26, G3m27, A2m1, A2m2, Km1, Km2 и Km3) молекулы иммуноглобулина. Иммуноглобулины могут происходить из любых видов, включая человека, мышь или кролика.

«Фрагменты антитела» содержат часть полноразмерного антитела, обычно его антигенсвязывающую или вариабельную область. Примеры фрагментов антитела включают фрагменты Fab, Fab', F(ab')₂ и scFv; диатела; линейные антитела; фрагменты,

вырабатываемые библиотекой экспрессии Fab, антиидиотипические (анти-Id) антитела, CDR (область, определяющая комплементарность) и эпитопсвязывающие фрагменты любого из вышеуказанных, которые иммуноспецифически связываются с антигенами раковых клеток, вирусными антигенами или микробными антигенами, одноцепочечные молекулы антител, и полиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител.

В настоящей заявке термин «моноклональное антитело» относится к антителу, полученному из популяции по существу гомогенных антител, т. е. отдельные антитела, составляющие популяцию, являются идентичными, за исключением возможных природных мутаций, которые могут присутствовать в незначительных количествах. Моноклональные антитела являются высокоспецифичными и направлены против одного антигенного сайта. Кроме того, в отличие от препаратов поликлональных антител, которые включают разные антитела, направленные против разных детерминант (эпитопов), каждое моноклональное антитело направлено против одной детерминанты на антигене. В дополнение к их специфичности преимущество моноклональных антител заключается в том, что их можно синтезировать без загрязнения другими антителами. Обстоятельство «моноклональный» указывает на характеристику антитела, как полученного из по существу гомогенной популяции антител, и оно не должно быть истолковано как требующее получения антитела каким-либо конкретным способом. Например, моноклональные антитела для применения в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены методом гибридомы, впервые описанным Kohler et al (1975) *Nature* 256:495, или могут быть получены методами рекомбинантной ДНК (см. US 4816567). Моноклональные антитела также могут быть выделены из фаговых библиотек антител с применением методик, описанных в Clackson et al. (1991) *Nature*, 352:624-628; Marks et al. (1991) *J. Mol. Biol.*, 222:581-597, или из трансгенных мышей, несущих полностью человеческую иммуноглобулиновую систему (Lonberg (2008) *Curr. Opinion* 20(4):450-459).

Моноклональные антитела в настоящей заявке, в частности, включают «химерные» антитела, в которых часть тяжелой и/или легкой цепей идентична или гомологична соответствующим последовательностям в антителах, происходящих из конкретного вида или принадлежащих к конкретному классу или подклассу антител, тогда как остальная часть цепи (ей) идентична или гомологична соответствующим последовательностям в антителах, происходящих из другого вида или принадлежащих к другому классу или подклассу антител, а также фрагментам таких антител, при условии, что они проявляют целевую биологическую активность (US 4816567; и Morrison et al (1984) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855). Химерные антитела включают «приматизированные» антитела,

содержащие антигенсвязывающие последовательности варибельного домена, происходящие из примата, отличного от человека (например, обезьяны Старого света или человекообразной обезьяны), и последовательности константных областей человека.

В настоящей заявке «интактное антитело» представляет собой антитело, содержащее домены VL и VH, а также константный домен легкой цепи (CL) и константные домены тяжелой цепи, CH1, CH2 и CH3. Константные домены могут представлять собой константные домены с нативной последовательностью (например, константные домены человека с нативной последовательностью) или с вариантом их аминокислотной последовательности. Интактное антитело может иметь одну или более «эффекторных функций», которые относятся к тем видам биологической активности, которые связаны с областью Fc (областью Fc с нативной последовательностью или областью Fc с вариантом аминокислотной последовательности) антитела. Примеры эффекторных функций антитела включают связывание C1q; комплементзависимую цитотоксичность; связывание с рецептором Fc; антителозависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ); фагоцитоз; и подавление рецепторов клеточной поверхности, таких как В-клеточный рецептор и BCR.

В зависимости от аминокислотной последовательности константного домена их тяжелых цепей интактные антитела можно отнести к различным «классам». Существует пять основных классов интактных антител: IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, и некоторые из них могут быть далее разделены на «подклассы» (изотипы), например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2. Константные домены тяжелой цепи, которые соответствуют различным классам антител, называются α , δ , ϵ , γ и μ , соответственно. Структуры субъединиц и трехмерные конфигурации различных классов иммуноглобулинов хорошо известны.

Антитела к CD25 известны в данной области техники и могут применяться в способах, раскрытых в настоящей заявке. Они включают антитела 4C9 (доступные от Ventana Medical Systems, Inc.). Другие подходящие антитела включают антитело AB12, описанное в WO 2004/045512 (Genmab A/S), IL2R.1 (доступно от Life Technologies, каталожный номер MA5-12680) и RFT5 (описано в US6383487). Другие подходящие антитела включают B489 (143-13) (доступно от Life Technologies, каталожный номер MA1-91221), SP176 (доступно от Novus, каталожный номер NBP2-21755), 1B5D12 (доступно от Novus, каталожный номер NBP2-37349), 2R12 (доступно от Novus, каталожный номер NBP2-21755) или BC96 (доступно от BioLegend, каталожный номер V T-072) и M-A251 (доступно от BioLegend, каталожный номер IV A053). Другие подходящие антитела к CD25 представляют собой даклизумаб (зенапакс™) и базиликсимаб (симулект™), оба из которых были одобрены для клинического применения.

Краткое описание чертежей

Далее будут описаны варианты реализации и эксперименты, иллюстрирующие принципы настоящего изобретения, со ссылкой на прилагаемые чертежи, на которых:

Фигура 1.

Последовательности

Фигура 2.

Подкожная модель Каграс-e007 - ксенотрансплантат у мышей

Фигура 3

Системная модель Каграс299-e008 - ксенотрансплантат у мышей

Фигура 4

Воздействие ADCx25 в зависимости от времени после дозирования один раз в 3 недели (q3w) (n=19) (A) 1 цикл; (B) 2 цикл.

Настоящее изобретение включает комбинацию случаев и предпочтительных признаков, за исключением случаев, когда такая комбинация явно недопустима или явным образом исключена.

Заголовки разделов, используемые в настоящей заявке, предназначены только для организационных целей и не должны рассматриваться как ограничивающие описанный предмет изобретения.

Случаи и варианты реализации настоящего изобретения будут далее проиллюстрированы с помощью примера со ссылкой на прилагаемые чертежи. Другие случаи и варианты реализации будут очевидны для специалистов в данной области техники. Все документы, упомянутые в тексте, включены в настоящую заявку посредством ссылки.

По всему тексту описания, включая формулу изобретения, которая следует далее, если контекст не требует иного, следует понимать, что слово «содержат» и варианты, такие как «содержит» и «содержащий» подразумевают включение указанного целого числа или этапа или группы целых чисел или этапов, но не исключение любого другого целого числа или этапа или группы целых чисел или этапов.

Следует отметить, что в описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа (соотв. «a», «an» и «the» в исходном тексте на английском языке) включают множественное число определяемых объектов, если контекст явно не предписывает иное. Диапазоны могут быть выражены в настоящей заявке как от «приблизительно» одного конкретного значения и/или до «приблизительно» другого конкретного значения. При выражении такого диапазона, другой вариант реализации включает от одного конкретного значения и/или до другого конкретного значения.

Аналогичным образом, если значения выражены в виде аппроксимаций с применением предшествующего «приблизительно», следует понимать, что конкретное значение образует другой вариант реализации.

НЕКОТОРЫЕ ВАРИАНТЫ РЕАЛИЗАЦИИ

Схемы фракционированного дозирования

Конкретно предусмотрены схемы фракционированного дозирования, при которых частичную дозу вводят субъекту один раз в неделю. Например, в дни 1, 8 и 15 21-дневного (3-недельного) цикла лечения.

Предпочтительно каждая частичная доза имеет одинаковый размер, т. е. каждая частичная доза доставляет субъекту одинаковое количество CD25-ADC.

Каждая частичная доза может составлять 37,5, 40, 42,5, 45, 47,5 или 50 мкг/кг. Предпочтительно каждая частичная доза составляет от приблизительно 40 до 60 мкг/кг, например, от приблизительно 45 до 55 мкг/кг. Наиболее предпочтительно каждая частичная доза составляет приблизительно 50 мкг/кг.

Предпочтительно CD25-ADC представляет собой ADCx25, описанный в настоящей заявке.

Предпочтительно субъект представляет собой человека.

Применение этого типа схемы фракционированного дозирования для лечения разных видов гематологического рака, таких как ОМЛ и ОЛЛ, представляет собой варианты реализации, представляющие особый интерес. Предпочтительно ОМЛ и ОЛЛ представляют собой CD25⁺ и могут относиться к рецидивирующему или рефрактерному типам.

Предусмотрено введение ADCx25 в сочетании с SGN-CD33A для лечения ОМЛ. Предусмотрено введение ADCx25 в комбинации с инотузумабом озогамицином для лечения ОЛЛ.

Предпочтительно CD25-ADC вводят в комбинации с дексаметазоном, как описано в настоящей заявке.

Схемы с уменьшением дозы/с увеличением длительности дозирования

Согласно настоящему изобретению предложен способ лечения пролиферативного заболевания у субъекта, причем указанный способ включает введение субъекту CD25-ADC, при этом указанный CD25-ADC вводят субъекту в схемах с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования.

В некоторых случаях схема дозирования включает дозирование приблизительно 120 мкг/кг каждые 3 недели в течение 2 циклов, а затем продолжение лечения третьим и последующими циклами при уменьшенной дозе приблизительно 60 мкг/кг каждые 6

недель, начиная через 6 недель после введения 2 цикла. Предпочтительно только субъекты, которые достигли по меньшей мере SD после второго цикла, будут продолжать лечение с уменьшенной дозой и увеличенной длительностью цикла.

В некоторых случаях схема дозирования включает дозирование приблизительно 150 мкг/кг каждые 3 недели в течение 2 циклов, а затем продолжение лечения третьим и последующими циклами при уменьшенной дозе приблизительно 60 мкг/кг каждые 6 недель, начиная через 6 недель после введения 2 цикла. Предпочтительно только субъекты, которые достигли по меньшей мере SD после второго цикла, будут продолжать лечение с уменьшенной дозой и увеличенной длительностью цикла.

В некоторых особенно предпочтительных случаях схема дозирования включает дозирование приблизительно 150 мкг/кг каждые 3 недели в течение 2 циклов, а затем продолжение лечения третьим и последующими циклами при уменьшенной дозе приблизительно 75 мкг/кг каждые 3 недели, начиная через 3 недели после введения 2 цикла. Предпочтительно только субъекты, которые достигли по меньшей мере SD после второго цикла, будут продолжать лечение с уменьшенной дозой.

В некоторых случаях схема дозирования включает дозирование приблизительно 200 мкг/кг каждые 6 недель в течение 2 циклов, а затем продолжение лечения третьим и последующими циклами при уменьшенной дозе приблизительно 60 мкг/кг каждые 6 недель, начиная через 6 недель после введения 2 цикла. Предпочтительно только субъекты, которые достигли по меньшей мере SD после второго цикла, будут продолжать лечение с уменьшенной дозой.

В некоторых случаях схема дозирования включает дозирование приблизительно 200 мкг/кг каждые 6 недель в течение 1 цикла, а затем продолжение лечения вторым и последующими циклами при уменьшенной дозе приблизительно 60 мкг/кг каждые 6 недель, начиная через 6 недель после введения 1 цикла. Предпочтительно только субъекты, которые достигли по меньшей мере SD после первого цикла, будут продолжать лечение с уменьшенной дозой.

В некоторых случаях схема дозирования включает дозирование приблизительно 45 мкг/кг каждые 3 недели до 4 циклов лечения, а затем продолжение лечения каждые 3 недели при уменьшенной дозе приблизительно 30 мкг/кг или приблизительно 20 мкг/кг (например, от 20 до 30 мкг/кг). В некоторых случаях начальную дозу 45 мкг/кг вводят только в 1 цикле лечения перед уменьшением дозы. В некоторых случаях начальную дозу 45 мкг/кг вводят только в 2 циклах лечения перед уменьшением дозы. В некоторых случаях начальную дозу 45 мкг/кг вводят только в 3 циклах лечения перед уменьшением

дозы. В некоторых случаях начальную дозу в 45 мкг/кг вводят в 4 циклах лечения перед уменьшением дозы.

Предпочтительно CD25-ADC вводят в виде однократной дозы в день 1 каждого цикла, если не указано иное.

Предпочтительно CD25-ADC представляет собой ADCx25, описанный в настоящей заявке.

Предпочтительно пролиферативное заболевание представляет собой лимфому, такую как лимфома Ходжкина или неходжкинская лимфома. Заболевание может быть рецидивирующим или рефрактерным.

Предусмотрено введение ADCx25 в сочетании с SGN-CD33A для лечения ОМЛ. Предусмотрено введение ADCx25 в комбинации с инотузумабом озогамицином для лечения ОЛЛ.

Предпочтительно субъект представляет собой человека.

Предпочтительно CD25-ADC вводят в комбинации с дексаметазоном, как описано в настоящей заявке.

Предпочтительная схема дозирования для субъектов, которые имеют, предположительно имеют или у которых диагностирована лимфома Ходжкина, является следующей:

- приблизительно 40-50 мкг/кг (предпочтительно 45 мкг/кг) CD25-ADC Q3W (один раз каждые 3 недели) в течение 3 циклов лечения, затем
- приблизительно 25-35 мкг/кг (предпочтительно 30 мкг/кг) CD25-ADC Q3W (один раз каждые 3 недели) до прекращения лечения.

Предпочтительная схема дозирования для субъектов, которые имеют, предположительно имеют или у которых диагностирована острая Т-клеточная лимфобластная лимфома (ATLL), является следующей:

- приблизительно 75-85 мкг/кг (предпочтительно 80 мкг/кг) CD25-ADC Q3W (один раз каждые 3 недели) до прекращения лечения, причем необязательно
- дозу уменьшают после первых 2 или 3 циклов лечения, например, до 40-60 мкг/кг.

Предпочтительная схема дозирования для субъектов, которые имеют, предположительно имеют или у которых диагностирована Т-клеточная лимфома, является следующей:

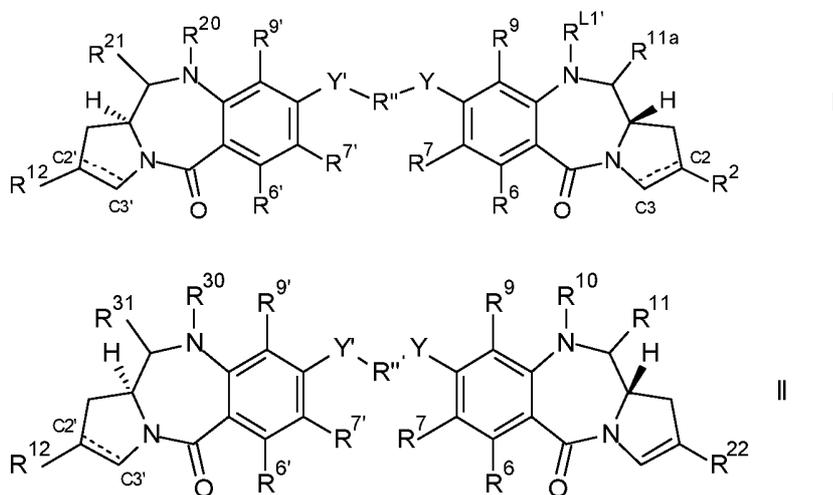
- приблизительно 55-65 мкг/кг (предпочтительно 60 мкг/кг) CD25-ADC Q3W (один раз каждые 3 недели) до прекращения лечения, причем необязательно
- дозу уменьшают после первых 2 или 3 циклов лечения, например, до 30-40 мкг/кг.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Схемы фракционированного дозирования

1. Способ лечения пролиферативного заболевания у субъекта, причем указанный способ включает введение субъекту CD25-ADC, при этом указанный CD25-ADC вводят субъекту в схеме фракционированного дозирования, и;

при этом указанный CD25-ADC содержит конъюгат формулы L-(D^L)_p, где D^L имеет формулу I или II:



в которых:

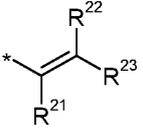
L представляет собой антитело (Ab), которое представляет собой антитело, которое связывается с CD25;

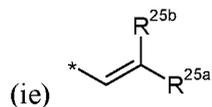
если между C2' и C3' присутствует двойная связь, R¹² выбран из группы, состоящей из:

(ia) C₅₋₁₀ арильной группы, необязательно замещенной одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей: галоген, нитро, циано, простой эфир, карбокси, сложный эфир, C₁₋₇ алкил, C₃₋₇ гетероцикл и бис-окси-C₁₋₃ алкилен;

(ib) C₁₋₅ насыщенного алифатического алкила;

(ic) C₃₋₆ насыщенного циклоалкила;

(id) , где каждый из R²¹, R²² и R²³ независимо выбран из H, C₁₋₃ насыщенного алкила, C₂₋₃ алкенила, C₂₋₃ алкинила и циклопропила, при этом общее число атомов углерода в группе R¹² составляет не более 5;

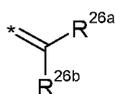


, где один из R^{25a} и R^{25b} представляет собой H, а другой выбран из: фенила, причем указанный фенил необязательно замещен группой, выбранной из галогена, метила, метокси, пиридила; и тиофенила; и



, где R²⁴ выбран из: H; C₁₋₃ насыщенного алкила; C₂₋₃ алкенила; C₂₋₃ алкинила; циклопропила; фенила, причем указанный фенил необязательно замещен группой, выбранной из галогена, метила, метокси, пиридила; и тиофенила;

если между C2' и C3' присутствует одинарная связь,



R¹² представляет собой R^{26a} и R^{26b} независимо выбраны из H, F, C₁₋₄ насыщенного алкила, C₂₋₃ алкенила, причем алкильные и алкенильные группы необязательно замещены группой, выбранной из C₁₋₄ алкиламида и C₁₋₄ алкилового сложного эфира; или, если один из R^{26a} и R^{26b} представляет собой H, другой выбран из нитрила и C₁₋₄ алкилового сложного эфира;

R⁶ и R⁹ независимо выбраны из H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NRR', нитро, Me₃Sn и галогена;

где R и R' независимо выбраны из необязательно замещенных C₁₋₁₂ алкильных, C₃₋₂₀ гетероциклических и C₅₋₂₀ арильных групп;

R⁷ выбран из H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NHRR', нитро, Me₃Sn и галогена;

R'' представляет собой C₃₋₁₂ алкиленовую группу, цепь которой может быть прервана одним или более гетероатомами, например, O, S, NR^{N2} (где R^{N2} представляет собой H или C₁₋₄ алкил), и/или ароматическими кольцами, например, бензолом или пиридином;

Y и Y' выбраны из O, S или NH;

R⁶, R⁷, R⁹ выбраны из тех же групп, что и R⁶, R⁷ и R⁹, соответственно;

[Формула I]

R^{L1'} представляет собой линкер для соединения с антителом (Ab);

R^{11a} выбран из OH, OR^A, где R^A представляет собой C₁₋₄ алкил, и SO₂M, где z представляет собой 2 или 3, и M представляет собой одновалентный фармацевтически приемлемый катион;

R²⁰ и R²¹ либо вместе образуют двойную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны, либо;

R²⁰ выбран из H и R^C, где R^C представляет собой кэпирующую группу;

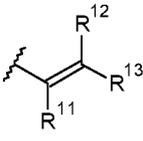
R²¹ выбран из OH, OR^A и SO₂M;

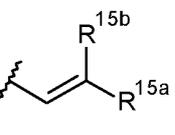
если между C2 и C3 присутствует двойная связь, R² выбран из группы, состоящей из:

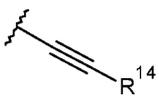
(ia) C₅₋₁₀ арильной группы, необязательно замещенной одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей: галоген, нитро, циано, простой эфир, карбокси, сложный эфир, C₁₋₇ алкил, C₃₋₇ гетероцикл и бис-окси-C₁₋₃ алкилен;

(ib) C₁₋₅ насыщенного алифатического алкила;

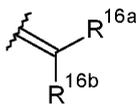
(ic) C₃₋₆ насыщенного циклоалкила;

(id)  , где каждый из R¹¹, R¹² и R¹³ независимо выбран из H, C₁₋₃ насыщенного алкила, C₂₋₃ алкенила, C₂₋₃ алкинила и циклопропила, при этом общее число атомов углерода в группе R² составляет не более 5;

(ie)  , где один из R^{15a} и R^{15b} представляет собой H, а другой выбран из: фенила, причем указанный фенил необязательно замещен группой, выбранной из галогена, метила, метокси, пиридила; и тиофенила; и

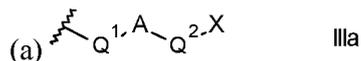
(if)  , где R¹⁴ выбран из: H; C₁₋₃ насыщенного алкила; C₂₋₃ алкенила; C₂₋₃ алкинила; циклопропила; фенила, причем указанный фенил необязательно замещен группой, выбранной из галогена, метила, метокси, пиридила; и тиофенила;

если между C2 и C3 присутствует одинарная связь,

R² представляет собой  , где R^{16a} и R^{16b} независимо выбраны из H, F, C₁₋₄ насыщенного алкила, C₂₋₃ алкенила, причем алкильные и алкенильные группы необязательно замещены группой, выбранной из C₁₋₄ алкиламида и C₁₋₄ алкилового сложного эфира; или, если один из R^{16a} и R^{16b} представляет собой H, другой выбран из нитрила и C₁₋₄ алкилового сложного эфира;

[Формула II]

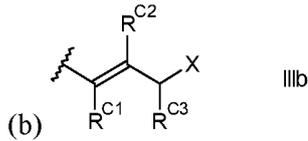
R²² имеет формулу IIIa, формулу IIIb или формулу IIIc:



в которой А представляет собой C₅₋₇ арильную группу, и либо

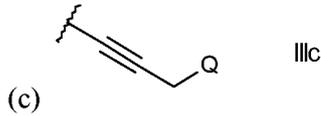
(i) Q¹ представляет собой одинарную связь, а Q² выбран из одинарной связи и -Z-(CH₂)_n-, где Z выбран из одинарной связи, O, S и NH, а n составляет от 1 до 3; либо

(ii) Q¹ представляет собой -CH=CH-, а Q² представляет собой одинарную связь;



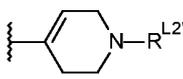
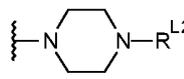
в которой;

R^{C1}, R^{C2} и R^{C3} независимо выбраны из H и незамещенного C₁₋₂ алкила;



в которой Q выбран из O-R^{L2'}, S-R^{L2'} и NR^N-R^{L2'}, и R^N выбран из H, метила и этила

X выбран из группы, включающей: O-R^{L2'}, S-R^{L2'}, CO₂-R^{L2'}, CO-R^{L2'}, NH-C(=O)-R^{L2'},

NHNH-R^{L2'}, CONHNH-R^{L2'}, , , NR^NR^{L2'}, при этом R^N выбран из группы, включающей H и C₁₋₄ алкил;

R^{L2'} представляет собой линкер для соединения с антителом (Ab);

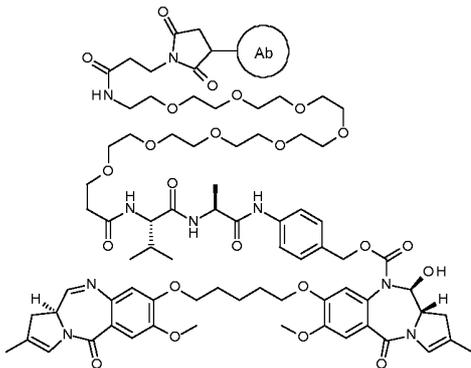
R¹⁰ и R¹¹ либо вместе образуют двойную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны, либо;

R¹⁰ представляет собой H, а R¹¹ выбран из OH, OR^A и SO₂M;

R³⁰ и R³¹ либо вместе образуют двойную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны, либо;

R³⁰ представляет собой H, а R³¹ выбран из OH, OR^A и SO₂M.

2. Способ по п. 1, в котором указанный CD25-ADC имеет химическую структуру:



где Ab представляет собой антитело к CD25, а DAR составляет от 1 до 8.

3. Способ по любому из п. 1 или п. 2, в котором Ab содержит:

домен VH, содержащий CDR1 VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO.3, CDR2 VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO.4 и CDR3 VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO.5; и необязательно,

домен VL, содержащий CDR1 VL с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO.6, CDR2 VL с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO.7 и CDR3 VL с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO.8.

4. Способ по любому из пп. 1-3, в котором Ab содержит домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO.1, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO.2.

5. Способ по любому из пп. 1-4, в котором указанный CD25-ADC представляет собой ADCx25.

6. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанную общую дозу CD25-ADC, вводимую в течение цикла лечения, вводят в виде серии из двух или более частичных доз в течение цикла лечения.

7. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанные частичные дозы CD25 ADC вводят с интервалами, равномерно распределенными на всем протяжении цикла лечения.

8. Способ по любому предшествующему пункту, в котором частичную дозу CD25-ADC вводят субъекту один раз в неделю.

9. Способ по любому предшествующему пункту, в котором длительность указанного цикла лечения составляет 3 недели.

10. Способ по любому предшествующему пункту, в котором длительность указанного цикла лечения составляет 6 недель.

11. Способ по любому предшествующему пункту, в котором частичную дозу CD25-ADC вводят один раз в неделю в 3-недельном цикле лечения.

12. Способ по любому предшествующему пункту, в котором частичную дозу CD25-ADC вводят в дни 1, 8 и 15 3-недельного цикла лечения.

13. Способ по любому предшествующему пункту, в котором общую дозу приблизительно 10 мкг/кг CD25-ADC вводят в течение указанного цикла лечения.

14. Способ по любому предшествующему пункту, в котором общую дозу приблизительно 20 мкг/кг CD25-ADC вводят в течение указанного цикла лечения.

15. Способ по любому предшествующему пункту, в котором общую дозу приблизительно 30 мкг/кг CD25-ADC вводят в течение указанного цикла лечения.

16. Способ по любому предшествующему пункту, в котором общую дозу приблизительно 40 мкг/кг CD25-ADC вводят в течение указанного цикла лечения.

17. Способ по любому предшествующему пункту, в котором общую дозу приблизительно 50 мкг/кг CD25-ADC вводят в течение указанного цикла лечения.

60. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанная частичная доза составляет от 31 до 40 мкг/кг.
61. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанная частичная доза составляет от 41 до 50 мкг/кг.
62. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанная частичная доза составляет от 51 до 60 мкг/кг.
63. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанная частичная доза составляет от 61 до 70 мкг/кг.
64. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанная частичная доза составляет от 71 до 80 мкг/кг.
65. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанная частичная доза составляет от 81 до 90 мкг/кг.
66. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанная частичная доза составляет от 91 до 100 мкг/кг.
67. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанное количество CD25-ADC в каждой частичной дозе является одинаковым.
68. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанное пролиферативное заболевание характеризуется присутствием новообразования, содержащего CD25⁺ клетки.
69. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанное пролиферативное заболевание диагностировано у указанного субъекта до начала лечения с применением указанного CD25-ADC.
70. Способ по п. 69, в котором указанное заболевание представляет собой CD25⁺ ОМЛ.
71. Способ по п. 69, в котором указанное заболевание представляет собой CD25⁺ ОЛЛ.
72. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанный способ включает этап отбора субъекта для лечения на основании экспрессии CD25.
73. Способ по п. 72, в котором субъекта отбирают, если по меньшей мере 5% клеток новообразования экспрессируют CD25.
74. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанное пролиферативное заболевание представляет собой лимфому Ходжкина или неходжкинскую лимфому, причем необязательно указанная неходжкинская лимфома выбрана из: периферической Т-клеточной лимфомы; кожной Т-клеточной лимфомы; диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы; фолликулярной лимфомы; лимфомы из клеток мантийной зоны; хронического лимфоцитарного лимфолейкоза; анапластической крупноклеточной лимфомы; острого миелоидного лейкоза (ОМЛ);

острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), такого как положительный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph⁺ ОЛЛ) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph⁻ ОЛЛ).

75. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанное пролиферативное заболевание представляет собой CD25⁺ ОМЛ.

76. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанное пролиферативное заболевание представляет собой CD25⁺ ОЛЛ.

77. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанное пролиферативное заболевание является резистентным, рецидивирующим или рефрактерным.

78. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанный субъект представляет собой человека.

79. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанный CD25-ADC вводят внутривенно.

80. Способ по любому предшествующему пункту, дополнительно включающий введение химиотерапевтического агента в комбинации с указанным CD25-ADC.

81. Способ по п. 80, в котором указанный химиотерапевтический агент представляет собой инотузумаб озогамин.

82. Способ по п. 80, в котором указанный химиотерапевтический агент представляет собой инотузумаб SGN-CD33A.

83. Способ по любому из пп. 80-82, в котором указанный химиотерапевтический агент вводят субъекту до, одновременно или после указанного CD25-ADC.

84. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанный CD25-ADC вводят в комбинации со стероидом.

85. Способ по п. 84, в котором первую дозу стероида вводят в тот же день, что и указанный ADC.

86. Способ по п. 85, в котором первую дозу стероида вводят по меньшей мере за 2 часа до указанного ADC.

87. Способ по любому из пп. 85 или 86, в котором вторую дозу стероида вводят на следующий день после указанного ADC.

88. Способ по п. 84, в котором первую дозу стероида вводят за день до указанного ADC.

89. Способ по п. 88, в котором вторую дозу стероида вводят в тот же день, что и указанный ADC.

90. Способ по п. 89, в котором вторую дозу стероида вводят по меньшей мере за 2 часа до указанного ADC.
91. Способ по любому из пп. 89 или 90, в котором третью дозу стероида вводят на следующий день после указанного ADC.
92. Способ по любому из пп. 84-91, в котором указанный стероид или дозы стероида вводят только в сочетании с первым введением ADC в каждом цикле лечения.
93. Способ по любому из пп. 84-92, в котором указанный стероид вводят перорально.
94. Способ по любому из пп. 84-93, в котором каждая доза стероида составляет 8 мг.
95. Способ по любому из пп. 84-94, в котором каждая доза стероида составляет 16 мг.
96. Способ по любому из пп. 84-95, в котором каждую дозу стероида вводят в виде двух равных частичных доз.
97. Способ по любому из пп. 84-96, в котором каждая частичная доза составляет 4 мг.
98. Способ по любому из пп. 84-97, в котором каждая частичная доза составляет 8 мг.
99. Способ по любому из пп. 84-98, в котором указанный стероид представляет собой дексаметазон.
100. Способ по п. 84, в котором 4 мг дексаметазона вводят перорально два раза в сутки: (i) за день до введения ADC в неделю 1, в день 1 цикла лечения, (ii) в день введения ADC в неделю 1, в день 1 цикла лечения, и (iii) через день после введения ADC в неделю 1, в день 1 цикла лечения.
101. Способ по п. 84, в котором 4 мг дексаметазона вводят перорально два раза в сутки: (i) в день введения ADC в неделю 1, в день 1 цикла лечения, и (ii) через день после введения ADC в неделю 1, в день 1 цикла лечения.
102. Способ по любому из пп. 100 и 101, в котором дексаметазон вводят в тот же день, что и указанный ADC, по меньшей мере за два часа до указанного ADC.
103. Способ по любому из пп. 100-102, в котором дексаметазон вводят только в сочетании с первым введением ADC в каждом цикле лечения.
104. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанная схема фракционированного дозирования имеет более низкую токсичность, чем схема однократного дозирования, имеющая такую же введенную общую дозу и длительность цикла лечения.
105. Способ по п. 104, в котором частота НЯВЛ при применении указанной схемы фракционированного дозирования составляет не более 50% от частоты НЯВЛ в схеме с однократной дозой.

106. Способ по п. 104, в котором частота СНЯ при применении указанной схемы фракционированного дозирования составляет не более 50% от частоты СНЯ в схеме с однократной дозой.
107. Способ по п. 104, в котором частота ОДТ при применении указанной схемы фракционированного дозирования составляет не более 50% от частоты ОДТ в схеме с однократной дозой.
108. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанная схема фракционированного дозирования обладает большей эффективностью, чем схема с однократной дозой, имеющая такую же введенную общую дозу и длительность цикла лечения.
109. Способ по п. 108, в котором доля субъектов, достигающих по меньшей мере частичного ответа (PR) при применении указанной схемы фракционированного дозирования, составляет по меньшей мере 150% от доли субъектов, достигающих по меньшей мере частичного ответа [PR] в схеме с однократной дозой.
110. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанный субъект проходит неврологическое обследование до лечения с применением указанного ADC.
111. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанный субъект проходит неврологическое обследование после введения указанного ADC.
112. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанный субъект проходит неврологическое обследование после каждого введения указанного ADC.
113. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанный субъект проходит неврологическое обследование, если он испытывает неврологическую токсичность после введения указанного ADC.
114. Способ по любому из пп. 110-111, в котором указанное неврологическое обследование включает тесты интенсивности, чувствительности рефлексов и/или глубоких сухожильных рефлексов.
115. Способ по любому предшествующему пункту, в котором лечение указанным ADC уменьшают, приостанавливают или окончательно прекращают, если указанный субъект имеет неврологическое нарушение или испытывает неврологическую токсичность.
116. Способ по любому предшествующему пункту, в котором лечение указанным ADC сокращают или приостанавливают, если указанный субъект испытывает неврологическую токсичность 1 степени тяжести.
117. Способ по любому предшествующему пункту, в котором лечение указанным ADC окончательно прекращают, если указанный субъект испытывает неврологическую токсичность 2 степени тяжести.

118. Способ по любому из пп. 115-117, в котором лечение указанным ADC уменьшают путем уменьшения дозы ADC, которую вводят указанному субъекту в каждом последующем цикле лечения, и/или путем увеличения длительности каждого последующего цикла лечения.

119. Способ отбора субъекта для лечения способом по любому из пп. 1-118, причем указанный способ включает определение того, имеет ли субъект или имел ли недавно неврологическое нарушение, при этом определяют, что указанный субъект не подходит для лечения с применением указанного ADC, если он имел или недавно имел неврологическое нарушение.

120. Способ отбора субъекта для лечения способом по любому из пп. 1-118, причем указанный способ включает определение того, имеет ли указанный субъект или имел ли недавно инфекцию, вызванную патогеном, который может быть ассоциирован с указанным неврологическим и/или связанным с иммунитетом заболеванием; при этом определяют, что указанный субъект не подходит для лечения с применением указанного ADC, если он имел или недавно имел такую инфекцию и/или связанное с иммунитетом заболевание.

121. Способ по любому из пп. 113-120, в котором указанное неврологическое нарушение или неврологическая токсичность представляет собой полирадикулопатию, острую воспалительную демиелинизирующую полирадикулонейропатию (AIDP), синдром Гийена-Барре (GBS), миастению гравис или неврологическое нарушение, которое связано или является ранним признаком полирадикулита, GBS или миастении гравис, например, восходящую потерю чувствительности и/или моторную слабость.

122. Способ по любому из пп. 113-120, в котором указанное неврологическое нарушение или неврологическая токсичность представляет собой синдром Гийена-Барре (GBS).

123. Способ уменьшения токсичности и/или побочных эффектов, ассоциированных с введением CD25-ADC субъекту, причем указанный способ включает введение указанного CD25-ADC в соответствии со способом по любому предшествующему пункту.

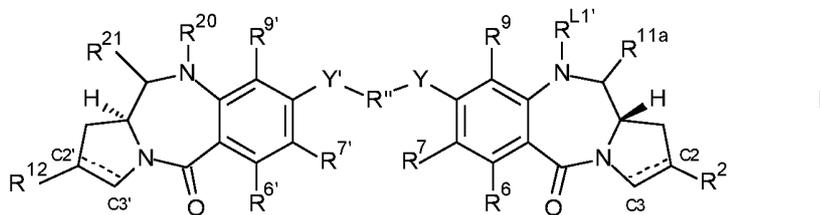
124. Способ повышения эффективности лечения, ассоциированного с введением CD25-ADC субъекту, причем указанный способ включает введение указанного CD25-ADC в соответствии со способом по любому предшествующему пункту.

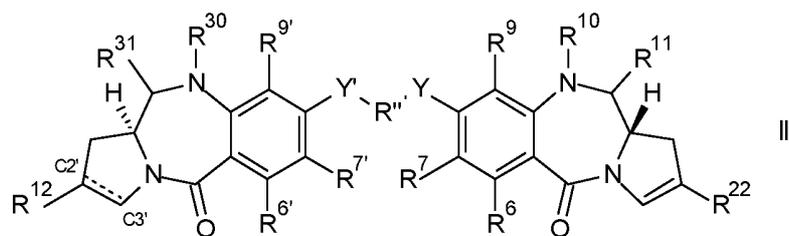
125. Способ отбора субъекта для лечения способом по любому из пп. 1-122, причем указанный способ включает отбор для лечения субъектов, у которых CD25 экспрессируется в ткани, представляющей интерес.

126. Способ по п. 125, в котором субъектов отбирают, если по меньшей мере 5% клеток в образце ткани, представляющей интерес, экспрессируют CD25.
127. Способ по любому из пп. 123 и 124, в котором указанная представляющая интерес ткань представляет собой лимфоидную ткань или опухолевую ткань.
128. Способ по любому из пп. 125-127, в котором указанный субъект испытывал ОДТ в схеме однократного дозирования CD25-ADC.
129. Упакованный фармацевтический продукт, содержащий CD25-ADC по любому из пп. 1-5 в комбинации с этикеткой или вкладышем, указывающим, что указанный CD25-ADC следует вводить в соответствии со способом по любому из пп. 1-122.
130. Набор, содержащий:
 первое лекарственное средство, содержащее CD25-ADC по любому из пп. 1-5; и
 необязательно,
 вкладыш в упаковку или этикетку, содержащую инструкции по введению указанного CD25-ADC в соответствии со способом по любому из пп. 1-122.
131. CD25-ADC по любому из пп. 1-5 для применения в способе по любому из пп. 1-122.
132. Фармацевтическая композиция, содержащая CD25-ADC по любому из пп. 1-5, необязательно в комбинации с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, для применения в способе по любому из пп. 1-122.
133. Применение CD25-ADC по любому из пп. 1-5 в получении лекарственного средства для применения в способе по любому из пп. 1-122.

Схемы с уменьшением дозы/с увеличением длительности дозирования

1. Способ лечения пролиферативного заболевания у субъекта, причем указанный способ включает введение субъекту CD25-ADC, при этом указанный CD25-ADC вводят субъекту в схеме с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования, и;
 при этом указанный CD25-ADC содержит конъюгат формулы L-(D^L)_p, где D^L имеет формулу I или II:





в которых:

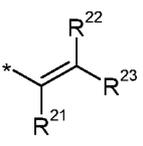
L представляет собой антитело (Ab), которое представляет собой антитело, которое связывается с CD25;

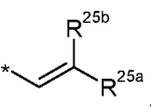
если между C2' и C3' присутствует двойная связь, R¹² выбран из группы, состоящей из:

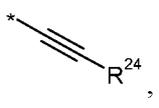
(ia) C₅₋₁₀ арильной группы, необязательно замещенной одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей: галоген, нитро, циано, простой эфир, карбокси, сложный эфир, C₁₋₇ алкил, C₃₋₇ гетероцикл и бис-окси-C₁₋₃ алкилен;

(ib) C₁₋₅ насыщенного алифатического алкила;

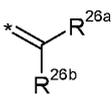
(ic) C₃₋₆ насыщенного циклоалкила;

(id) , где каждый из R²¹, R²² и R²³ независимо выбран из H, C₁₋₃ насыщенного алкила, C₂₋₃ алкенила, C₂₋₃ алкинила и циклопропила, при этом общее число атомов углерода в группе R¹² составляет не более 5;

(ie) , где один из R^{25a} и R^{25b} представляет собой H, а другой выбран из: фенила, причем указанный фенил необязательно замещен группой, выбранной из галогена, метила, метокси, пиридила; и тиофенила; и

(if) , где R²⁴ выбран из: H; C₁₋₃ насыщенного алкила; C₂₋₃ алкенила; C₂₋₃ алкинила; циклопропила; фенила, причем указанный фенил необязательно замещен группой, выбранной из галогена, метила, метокси, пиридила; и тиофенила;

если между C2' и C3' присутствует одинарная связь,

R¹² представляет собой , где R^{26a} и R^{26b} независимо выбраны из H, F, C₁₋₄ насыщенного алкила, C₂₋₃ алкенила, причем алкильные и алкенильные группы необязательно замещены группой, выбранной из C₁₋₄ алкиламида и C₁₋₄ алкилового

сложного эфира; или, если один из R^{26a} и R^{26b} представляет собой H, другой выбран из нитрила и C_{1-4} алкилового сложного эфира;

R^6 и R^9 независимо выбраны из H, R, OH, OR, SH, SR, NH_2 , NHR, NRR' , нитро, Me_3Sn и галогена;

где R и R' независимо выбраны из необязательно замещенных C_{1-12} алкильных, C_{3-20} гетероциклических и C_{5-20} арильных групп;

R^7 выбран из H, R, OH, OR, SH, SR, NH_2 , NHR, $NHRR'$, нитро, Me_3Sn и галогена;

R'' представляет собой C_{3-12} алкиленовую группу, цепь которой может быть прервана одним или более гетероатомами, например, O, S, NR^{N2} (где R^{N2} представляет собой H или C_{1-4} алкил), и/или ароматическими кольцами, например, бензолом или пиридином;

Y и Y' выбраны из O, S или NH;

R^6 , R^7 , R^9 выбраны из тех же групп, что и R^6 , R^7 и R^9 , соответственно;

[Формула I]

$R^{L1'}$ представляет собой линкер для соединения с антителом (Ab);

R^{11a} выбран из OH, OR^A , где R^A представляет собой C_{1-4} алкил, и SO_2M , где z представляет собой 2 или 3, и M представляет собой одновалентный фармацевтически приемлемый катион;

R^{20} и R^{21} либо вместе образуют двойную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны, либо;

R^{20} выбран из H и R^C , где R^C представляет собой кэпирующую группу;

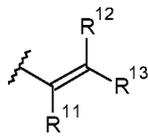
R^{21} выбран из OH, OR^A и SO_2M ;

если между C2 и C3 присутствует двойная связь, R^2 выбран из группы, состоящей из:

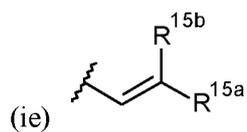
(ia) C_{5-10} арильной группы, необязательно замещенной одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей: галоген, нитро, циано, простой эфир, карбокси, сложный эфир, C_{1-7} алкил, C_{3-7} гетероцикл и бис-окси- C_{1-3} алкилен;

(ib) C_{1-5} насыщенного алифатического алкила;

(ic) C_{3-6} насыщенного циклоалкила;



(id) , где каждый из R^{11} , R^{12} и R^{13} независимо выбран из H, C_{1-3} насыщенного алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила и циклопропила, при этом общее число атомов углерода в группе R^2 составляет не более 5;

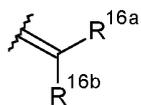


(ie) , где один из R^{15a} и R^{15b} представляет собой H, а другой выбран из: фенила, причем указанный фенил необязательно замещен группой, выбранной из галогена, метила, метокси; пиридила; и тиофенила; и



(if) , где R^{14} выбран из: H; C_{1-3} насыщенного алкила; C_{2-3} алкенила; C_{2-3} алкинила; циклопропила; фенила, причем указанный фенил необязательно замещен группой, выбранной из галогена, метила, метокси; пиридила; и тиофенила;

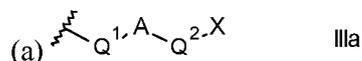
если между C2 и C3 присутствует одинарная связь,



R^2 представляет собой , где R^{16a} и R^{16b} независимо выбраны из H, F, C_{1-4} насыщенного алкила, C_{2-3} алкенила, причем алкильные и алкенильные группы необязательно замещены группой, выбранной из C_{1-4} алкиламида и C_{1-4} алкилового сложного эфира; или, если один из R^{16a} и R^{16b} представляет собой H, другой выбран из нитрила и C_{1-4} алкилового сложного эфира;

[Формула III]

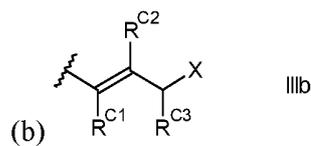
R^{22} имеет формулу IIIa, формулу IIIb или формулу IIIc:



в которой A представляет собой C_{5-7} арильную группу, и либо

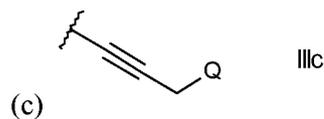
(i) Q^1 представляет собой одинарную связь, а Q^2 выбран из одинарной связи и $-Z-(CH_2)_n-$, где Z выбран из одинарной связи, O, S и NH, а n составляет от 1 до 3; либо

(ii) Q^1 представляет собой $-CH=CH-$, а Q^2 представляет собой одинарную связь;



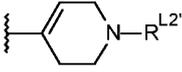
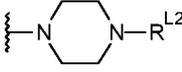
в которой;

R^{C1} , R^{C2} и R^{C3} независимо выбраны из H и незамещенного C_{1-2} алкила;



в которой Q выбран из $O-R^{L2'}$, $S-R^{L2'}$ и $NR^N-R^{L2'}$, и R^N выбран из H, метила и этила

X выбран из группы, включающей: O-R^{L2'}, S-R^{L2'}, CO₂-R^{L2'}, CO-R^{L2'}, NH-C(=O)-R^{L2'},

NHNH-R^{L2'}, CONHNH-R^{L2'}, , , NR^NR^{L2'}, причем R^N выбран из группы, включающей H и C₁₋₄ алкил;

R^{L2'} представляет собой линкер для соединения с антителом (Ab);

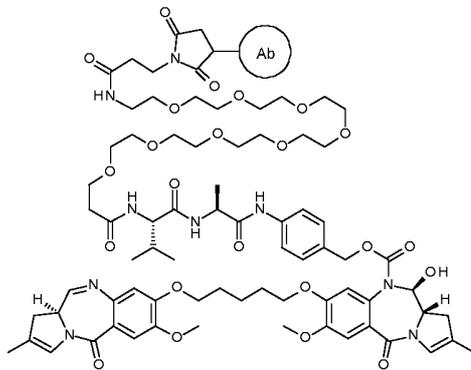
R¹⁰ и R¹¹ либо вместе образуют двойную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны, либо;

R¹⁰ представляет собой H, а R¹¹ выбран из OH, OR^A и SO_zM;

R³⁰ и R³¹ либо вместе образуют двойную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны, либо;

R³⁰ представляет собой H, а R³¹ выбран из OH, OR^A и SO_zM.

2. Способ по п. 1, в котором указанный CD25-ADC имеет химическую структуру:



где Ab представляет собой антитело к CD25, а DAR составляет от 1 до 8.

3. Способ по любому из п. 1 или п. 2, в котором Ab содержит:

домен VH, содержащий CDR1 VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO.3, CDR2 VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO.4 и CDR3 VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO.5; и необязательно, домен VL, содержащий CDR1 VL с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO.6, CDR2 VL с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO.7 и CDR3 VL с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO.8.

4. Способ по любому из пп. 1-3, в котором Ab содержит домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO.1, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO.2.

5. Способ по любому из пп. 1-4, в котором указанный CD25-ADC представляет собой ADCx25.

6. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанную начальную дозу CD25-ADC уменьшают не более двух раз в течение указанной схемы дозирования.

7. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанную начальную дозу CD25-ADC уменьшают не более одного раза в течение указанной схемы дозирования.
8. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанную дозу уменьшают после первого цикла лечения.
9. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанную дозу уменьшают после второго цикла лечения.
10. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанную дозу уменьшают после третьего цикла лечения.
11. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанную дозу уменьшают после четвертого цикла лечения.
12. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанную дозу уменьшают, только если указанный субъект достиг по меньшей мере стабильного заболевания [SD] в конце предшествующего цикла лечения.
13. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанная начальная доза составляет по меньшей мере приблизительно 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 или 200 мкг/кг.
14. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанная начальная доза составляет приблизительно 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 120, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550 или 600 мкг/кг.
15. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанная начальная доза составляет от 1 до 10 мкг/кг, от 11 до 20 мкг/кг, от 21 до 30 мкг/кг, от 31 до 40 мкг/кг, от 41 до 50 мкг/кг, от 51 до 60 мкг/кг, от 61 до 70 мкг/кг, от 71 до 80 мкг/кг, от 81 до 90 мкг/кг, от 91 до 100 мкг/кг, от 101 до 120 мкг/кг, от 121 до 140 мкг/кг, от 141 до 160 мкг/кг, от 161 до 180 мкг/кг, от 181 до 200 мкг/кг, от 201 до 220 мкг/кг, от 221 до 240 мкг/кг, от 241 до 260 мкг/кг, от 261 до 280 мкг/кг, от 281 до 300 мкг/кг, от 301 до 320 мкг/кг, от 321 до 340 мкг/кг, от 341 до 360 мкг/кг, от 361 до 380 мкг/кг, от 381 до 400 мкг/кг, от 401 до 420 мкг/кг, от 421 до 440 мкг/кг, от 441 до 460 мкг/кг, от 461 до 480 мкг/кг, от 481 до 500 мкг/кг, от 501 до 520 мкг/кг, от 521 до 540 мкг/кг, от 541 до 560 мкг/кг, от 561 до 580 мкг/кг или от 581 до 600 мкг/кг.
16. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанная начальная доза составляет от 40 до 50 мкг/кг, например, приблизительно 45 мкг/кг.
17. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанная начальная доза составляет от 55 до 65 мкг/кг, например, приблизительно 60 мкг/кг.

18. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанная начальная доза составляет от 75 до 85 мкг/кг, например, приблизительно 80 мкг/кг.
19. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанная начальная доза составляет по меньшей мере 120 мкг/кг.
20. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанная начальная доза составляет приблизительно 120 мкг/кг.
21. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанная начальная доза составляет по меньшей мере 150 мкг/кг.
22. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанная начальная доза составляет от приблизительно 140 до 160 мкг/кг, например, 150 мкг/кг.
23. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанная начальная доза составляет по меньшей мере 200 мкг/кг.
24. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанная начальная доза составляет приблизительно 200 мкг/кг.
25. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанная уменьшенная доза составляет приблизительно 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 150, 200, 250 или 300 мкг/кг.
26. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанная уменьшенная доза составляет от 1 до 10 мкг/кг, от 11 до 20 мкг/кг, от 21 до 30 мкг/кг, от 31 до 40 мкг/кг, от 41 до 50 мкг/кг, от 51 до 60 мкг/кг, от 61 до 70 мкг/кг, от 71 до 80 мкг/кг, от 81 до 90 мкг/кг, от 91 до 100 мкг/кг, от 101 до 120 мкг/кг, от 121 до 140 мкг/кг, от 141 до 160 мкг/кг, от 161 до 180 мкг/кг, от 181 до 200 мкг/кг, от 201 до 220 мкг/кг, от 221 до 240 мкг/кг, от 241 до 260 мкг/кг, от 261 до 280 мкг/кг или от 281 до 300 мкг/кг.
27. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанная уменьшенная доза составляет от 15 до 35 мкг/кг, например, приблизительно 20 мкг/кг или приблизительно 30 мкг/кг.
28. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанная уменьшенная доза составляет от 25 до 35 мкг/кг, например, приблизительно 30 мкг/кг.
29. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанная уменьшенная доза составляет от 35 до 45 мкг/кг, например, приблизительно 40 мкг/кг.
30. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанная уменьшенная доза составляет от 45 до 55 мкг/кг, например, приблизительно 50 мкг/кг.
31. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанная уменьшенная доза составляет от 55 до 65 мкг/кг, например, приблизительно 60 мкг/кг.

32. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанная уменьшенная доза составляет приблизительно 60 мкг/кг.
33. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанная уменьшенная доза составляет от приблизительно 70 до 80 мкг/кг, например, 75 мкг/кг.
34. Способ по любому предшествующему пункту, в котором каждый цикл лечения имеет одинаковую длительность.
35. Способ по п. 34, в котором каждый цикл лечения составляет 3 недели.
36. Способ по п. 35, в котором от приблизительно 140 до 160 мкг/кг CD25-ADC вводят в течение двух 3-недельных циклов лечения, а затем от 70 до 80 мкг/кг в последующих 3-недельных циклах, начиная через 3 недели после введения 2 цикла.
37. Способ по п. 36, в котором приблизительно 150 мкг/кг CD25-ADC вводят в течение двух 3-недельных циклов лечения, а затем 75 мкг/кг в последующих 3-недельных циклах, начиная через 3 недели после введения 2 цикла.
38. Способ по п. 35, в котором от приблизительно 40 до 50 мкг/кг CD25-ADC вводят в течение трех 3-недельных циклов лечения, за которыми следуют последующие 3-недельные циклы по 25 до 35 мкг/кг, начиная через 3 недели после введения 3 цикла.
37. Способ по п. 38, в котором приблизительно 45 мкг/кг CD25-ADC вводят в течение трех 3-недельных циклов лечения, за которыми следуют последующие 3-недельные циклы по 30 мкг/кг, начиная через 3 недели после введения 3 цикла.
38. Способ по п. 34, в котором каждый цикл лечения составляет 6 недель.
39. Способ по п. 38, в котором приблизительно 200 мкг/кг CD25-ADC вводят в течение двух 6-недельных циклов лечения, а затем 60 мкг/кг в последующих 6-недельных циклах, начиная через 6 недель после введения 2 цикла.
40. Способ по п. 38, в котором приблизительно 200 мкг/кг CD25-ADC вводят в течение одного 6-недельного цикла лечения, а затем 60 мкг/кг в последующих 6-недельных циклах, начиная через 6 недель после введения 1 цикла.
41. Способ по любому из пп. 1-33, в котором указанную длительность цикла лечения увеличивают не более двух раз в течение схемы дозирования.

42. Способ по любому из пп. 1-33 или 41, в котором указанную длительность цикла лечения увеличивают не более одного раза в течение схемы дозирования.
43. Способ по любому из пп. 1-33 или 41-42, в котором указанную длительность цикла лечения увеличивают после первого цикла лечения.
44. Способ по любому из пп. 1-33 или 41-43, в котором указанную длительность цикла лечения увеличивают после второго цикла лечения.
45. Способ по любому из пп. 1-33 или 41-44, в котором указанную длительность цикла увеличивают, только если субъект достиг по меньшей мере стабильного заболевания [SD] в конце предшествующего цикла лечения.
46. Способ по любому из пп. 1-33 или 41-45, в котором «день 1» первого цикла лечения с увеличенной длительностью отсрочен так, чтобы время, прошедшее между «днем 1» последнего более короткого цикла лечения и «днем 1» первого цикла лечения с увеличенной длительностью было равно по длительности указанному увеличенному циклу лечения.
47. Способ по любому из пп. 1-33 или 41-46, в котором указанная начальная длительность составляет 3 недели.
48. Способ по любому из пп. 1-33 или 41-47, в котором указанная увеличенная длительность составляет 6 недель.
49. Способ по п. 48, в котором приблизительно 150 мкг/кг CD25-ADC вводят в течение двух 3-недельных циклов лечения, а затем 60 мкг/кг в последующих 6-недельных циклах, начиная через 6 недель после введения 2 цикла.
50. Способ по п. 48, в котором приблизительно 120 мкг/кг CD25-ADC вводят в течение двух 3-недельных циклов лечения, а затем 60 мкг/кг в последующих 6-недельных циклах, начиная через 6 недель после введения 2 цикла.
51. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанный CD25-ADC вводят в виде однократной дозы.
52. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанную дозу CD25-ADC вводят в день 1 цикла лечения.
53. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанное пролиферативное заболевание характеризуется присутствием новообразования, содержащего CD25⁺ клетки.

54. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанное пролиферативное заболевание диагностировано у указанного субъекта до начала лечения с применением указанного CD25-ADC.
55. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанный способ включает этап отбора субъекта для лечения на основании экспрессии CD25.
56. Способ по п. 57, в котором субъекта отбирают, если по меньшей мере 5% клеток новообразования экспрессируют CD25.
57. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанное пролиферативное заболевание представляет собой лимфому.
58. Способ по п. 57, в котором указанное пролиферативное заболевание представляет собой лимфому Ходжкина.
59. Способ по п. 57, в котором указанная лимфома представляет собой неходжкинскую лимфому (НХЛ).
60. Способ по п. 59, в котором указанная неходжкинская лимфома представляет собой либо:
- (а) лимфому из В-клеточной линии, такую как диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL), фолликулярная лимфома (FL), лимфома из клеток мантийной зоны (MCL), хроническая лимфоцитарная лимфома (ХЛЛ), В-клеточная лимфома из клеток краевой зоны (MZBL); либо
 - (б) лимфому из Т-клеточной линии, такую как внеузловая Т-клеточная лимфома, кожные Т-клеточные лимфомы (синдром Сезари и грибовидная гранулема), анапластическая крупноклеточная лимфома, Т-клеточная лимфобластная лимфома, включая острую Т-клеточную лимфобластную лимфому (ATLL), и ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома.
61. Способ по п. 59, в котором указанная неходжкинская лимфома представляет собой острую Т-клеточную лимфобластную лимфому (ATLL).
62. Способ по п. 59, в котором указанная неходжкинская лимфома представляет собой лимфому из Т-клеточной линии.
63. Способ по любому из пп. 1-56, в котором указанное пролиферативное заболевание представляет собой лейкоз из Т-клеточной линии, такой как крупноклеточный гранулярный лимфоцитарный лейкоз, Т-клеточный лейкоз взрослых или Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз.
64. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанное пролиферативное заболевание является резистентным, рецидивирующим или рефрактерным.

65. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанный субъект представляет собой человека.
66. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанный CD25-ADC вводят внутривенно.
67. Способ по любому предшествующему пункту, также включающий введение химиотерапевтического агента в комбинации с указанным CD25-ADC; причем необязательно указанный химиотерапевтический агент представляет собой инотузумаб озогамин, инотузумаб SGN-CD33A или ингибитор контрольной точки, такой как ибрутиниб и дурвалумаб.
68. Способ по п. 67, в котором указанный химиотерапевтический агент вводят субъекту до, одновременно или после указанного CD25-ADC.
69. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанный CD25-ADC вводят в комбинации со стероидом.
70. Способ по п. 69, в котором первую дозу стероида вводят в тот же день, что и указанный ADC.
71. Способ по п. 60, в котором первую дозу стероида вводят по меньшей мере за 2 часа до указанного ADC.
72. Способ по любому из пп. 69 или 70, в котором вторую дозу стероида вводят на следующий день после указанного ADC.
73. Способ по п. 69, в котором первую дозу стероида вводят за день до указанного ADC.
74. Способ по п. 73, в котором вторую дозу стероида вводят в тот же день, что и указанный ADC.
75. Способ по п. 74, в котором вторую дозу стероида вводят по меньшей мере за 2 часа до указанного ADC.
76. Способ по любому из пп. 74 или 75, в котором третью дозу стероида вводят на следующий день после указанного ADC.
77. Способ по любому из пп. 69-76, в котором указанный стероид или дозы стероида вводят только в сочетании с первым введением ADC в каждом цикле лечения.
78. Способ по любому из пп. 69-77, в котором указанный стероид вводят перорально.
79. Способ по любому из пп. 69-78, в котором каждая доза стероида составляет 8 мг.
80. Способ по любому из пп. 69-79, в котором каждая доза стероида составляет 16 мг.
81. Способ по любому из пп. 69-80, в котором каждую дозу стероида вводят в виде двух равных частичных доз.
82. Способ по любому из пп. 69-81, в котором каждая частичная доза составляет 4 мг.

83. Способ по любому из пп. 69-82, в котором каждая частичная доза составляет 8 мг.
84. Способ по любому из пп. 69-83, в котором указанный стероид представляет собой дексаметазон.
85. Способ по п. 69, в котором 4 или 8 мг дексаметазона вводят перорально два раза в сутки: (i) за день до введения ADC в неделю 1, в день 1 цикла лечения, (ii) в день введения ADC в неделю 1, в день 1 цикла лечения, и (iii) через день после введения ADC в неделю 1, в день 1 цикла лечения.
86. Способ по п. 69, в котором 4 или 8 мг дексаметазона вводят перорально два раза в сутки: (i) в день введения ADC в неделю 1, в день 1 цикла лечения, и (ii) через день после введения ADC в неделю 1, в день 1 цикла лечения.
87. Способ по любому из пп. 85 и 86, в котором дексаметазон вводят в тот же день, что и указанный ADC, по меньшей мере за два часа до указанного ADC.
88. Способ по любому из пп. 85-87, в котором дексаметазон вводят только в сочетании с первым введением ADC в каждом цикле лечения.
89. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанная схема с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования имеет более низкую токсичность, чем схема однократного дозирования, схема дозирования, имеющая постоянный уровень дозировки и длительность цикла, при этом необязательно указанный постоянный уровень дозы и длительность цикла сравнительной схемы такие же, как и указанная начальная доза и начальная длительность указанной схемы с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования.
90. Способ по п. 89, в котором частота НЯВЛ при применении указанной схемы с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования составляет не более 50% от частоты НЯВЛ в указанной схеме с постоянным уровнем дозы и длительностью цикла.
91. Способ по п. 90, в котором частота СНЯ при применении указанной схемы с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования составляет не более 50% от частоты СНЯ в указанной схеме с постоянным уровнем дозы и длительностью цикла.
92. Способ по п. 89, в котором частота ОДТ при применении указанной схемы с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования составляет не более 50% от частоты ОДТ в указанной схеме с постоянным уровнем дозы и длительностью цикла.
93. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанная схема с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования обладает большей

эффективностью, чем схема дозирования, имеющая постоянный уровень дозировки и длительность цикла, при этом необязательно постоянный уровень дозы и длительность цикла сравнительной схемы такие же, как и указанная начальная доза и начальная длительность указанной схемы с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования.

94. Способ по п. 93, в котором доля субъектов, достигающих по меньшей мере PR при применении указанной схемы с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования, составляет по меньшей мере 150% от доли субъектов, достигающих по меньшей мере частичного ответа [PR] в указанной схеме с постоянным уровнем дозы и длительностью цикла.

95. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанный субъект проходит неврологическое обследование до лечения с применением указанного ADC.

96. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанный субъект проходит неврологическое обследование после введения указанного ADC.

97. Способ по любому предшествующему пункту, при котором указанный субъект проходит неврологическое обследование после каждого введения указанного ADC.

98. Способ по любому предшествующему пункту, в котором указанный субъект проходит неврологическое обследование, если он испытывает неврологическую токсичность после введения указанного ADC.

99. Способ по любому из пп. 95-98, в котором указанное неврологическое обследование включает тесты интенсивности, чувствительности рефлексов и/или глубоких сухожильных рефлексов.

100. Способ по любому предшествующему пункту, в котором лечение указанным ADC уменьшают, приостанавливают или окончательно прекращают, если указанный субъект имеет неврологическое нарушение или он испытывает неврологическую токсичность.

101. Способ по любому предшествующему пункту, в котором лечение указанным ADC сокращают или приостанавливают, если указанный субъект испытывает неврологическую токсичность 1 степени тяжести.

102. Способ по любому предшествующему пункту, в котором лечение указанным ADC окончательно прекращают, если указанный субъект испытывает неврологическую токсичность 2 степени тяжести.

103. Способ по любому из пп. 100-102, в котором лечение указанным ADC уменьшают путем уменьшения дозы ADC, которую вводят субъекту в каждом последующем цикле лечения, и/или путем увеличения длительности каждого последующего цикла лечения.

104. Способ отбора субъекта для лечения способом по любому из пп. 1-103, причем указанный способ включает определение того, имеет ли указанный субъект или имел ли недавно неврологическое нарушение, при этом определяют, что указанный субъект не подходит для лечения с применением указанного ADC, если он имеет или недавно имел неврологическое нарушение.

105. Способ отбора субъекта для лечения способом по любому из пп. 1-103, причем указанный способ включает определение того, имеет ли указанный субъект или имел ли недавно инфекцию, вызванную патогеном, который может быть ассоциирован с неврологическим и/или связанным с иммунитетом заболеванием; при этом определяют, что указанный субъект не подходит для лечения с применением указанного ADC, если он имеет или недавно имел такую инфекцию и/или связанное с иммунитетом заболевание.

106. Способ по любому из пп. 98-105, в котором указанное неврологическое нарушение или неврологическая токсичность представляет собой полирадикулопатию, острую воспалительную демиелинизирующую полирадикулонейропатию (AIDP), синдром Гийена-Барре (GBS), миастению гравис или неврологическое нарушение, которое связано или является ранним признаком полирадикулита, GBS или миастении гравис, например, восходящую потерю чувствительности и/или моторную слабость.

107. Способ по любому из пп. 98-105, в котором указанное неврологическое нарушение или неврологическая токсичность представляет собой синдром Гийена-Барре (GBS).

108. Способ уменьшения токсичности и/или побочных эффектов, ассоциированных с введением CD25-ADC субъекту, причем указанный способ включает введение указанного CD25-ADC в соответствии со способом по любому предшествующему пункту.

109. Способ повышения эффективности лечения, ассоциированного с введением CD25-ADC субъекту, включающий введение указанного CD25-ADC в соответствии со способом по любому предшествующему пункту.

110. Способ отбора субъекта для лечения способом по любому из пп. 1-107, причем указанный способ включает отбор для лечения субъектов, у которых CD25 экспрессируется в ткани, представляющей интерес.

111. Способ по п. 110, в котором субъектов отбирают, если по меньшей мере 5% клеток в образце ткани, представляющей интерес, экспрессируют CD25.

112. Способ по любому из пп. 110 и 101, в котором указанная ткань, представляющая интерес, представляет собой лимфоидную ткань или опухолевую ткань.

113. Способ по любому из пп. 110-112, в котором указанный субъект испытывал ОДТ в схеме с постоянной дозой и/или постоянной длительностью цикла дозирования CD25-ADC.

114. Упакованный фармацевтический продукт, содержащий CD25-ADC по любому из пп. 1-5, в комбинации с этикеткой или вкладышем, указывающим, что указанный CD25-ADC следует вводить в соответствии со способом по любому из пп. 1-113.

115. Набор, содержащий:

первое лекарственное средство, содержащее CD25-ADC по любому из пп. 1-5; и необязательно,

вкладыш в упаковку или этикетку, содержащую инструкции по введению указанного CD25-ADC в соответствии со способом по любому из пп. 1-113.

116. CD25-ADC по любому из пп. 1-5 для применения в способе по любому из пп. 1-113.

117. Фармацевтическая композиция, содержащая CD25-ADC по любому из пп. 1-5, необязательно в комбинации с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, для применения в способе по любому из пп. 1-113.

118. Применение CD25-ADC по любому из пп. 1-5 в получении лекарственного средства для применения в способе по любому из пп. 1-113.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: эффективность лечения ADCX25 в ксенотрансплантатной модели на мышцах *in vivo*

Подкожная модель Каграс-e007

Самки мышей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (Fox Chase SCID[®], C.B-17/1cr-Prkdcscid, Charles River) были в возрасте восьми недель с диапазоном массы тела (BW) от 16,5 до 21,3 г в день 1 исследования.

В день имплантации опухоли каждая испытываемая мышь получила 1×10^7 клеток Каграс-299 (0,1 мл клеточной суспензии в фосфатно-солевом буфере (ФСБ)), имплантированных подкожно в правый бок. Рост опухоли контролировали, когда средний размер приближался к целевому диапазону от 100 до 150 мм³. Через двенадцать дней после имплантации опухоли, обозначено как 1 день исследования, животных сортировали по группам, каждая из которых состояла из десяти мышей, с индивидуальными объемами опухолей от 88 до 196 мм³ и групповыми средними объемами опухолей от 122 до 137 мм³. Опухоли измеряли с помощью штангенциркулей в двух измерениях, и объем рассчитывали по формуле:

$$\text{Объем опухоли (мм}^3\text{)} = w \times l / 2$$

где w=ширина и l=длина опухоли в мм. Массу опухоли можно оценить с допущением, что 1 мг эквивалентен 1 мм³ объема опухоли.

Все средства лечения вводили внутривенно (в/в). Объем дозирования составлял 0,2 мл на 20 г массы тела (10 мл/кг), и его масштабировали в соответствии с массой тела каждого отдельного животного. Опухоли измеряли с помощью штангенциркулей два раза в неделю, и каждое животное подвергали эвтаназии, когда опухоль у него достигала конечного объема 2000 мм³ или в конце исследования (день 63), в зависимости от того, что наступило раньше.

В одной группе животных 0,6 мг/кг ADCx25 вводили в виде однократной дозы в день 1 (qd×1).

В другой группе аналогичную дозу ADCX25 вводили в виде 3 фракционированных доз, т. е. 3 дозы по 0,2 мг/кг каждая с интервалами в неделю 1 (qwk×3).

Было обнаружено, что в группе, получавшей фракционированную дозу, размер опухоли неуклонно увеличивался на всем протяжении исследования. Напротив, в группе, получавшей однократную дозу в день 1, не наблюдали значительной опухолевой массы до ~30 дня (см. Фигуру 2).

Системная модель Karpas299-e008

Самки мышей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (Fox Chase SCID[®], C.B-17/1sc-Prkdcscid, Charles River) были в возрасте восьми недель с диапазоном массы тела (BW) от 15,5 до 23,6 г в день 1 исследования.

В день имплантации опухоли клетки Karpas 299 собирали в середине логарифмической фазы размножения и ресуспендировали в ФСБ. Каждая из мышей получала 1×10^7 клеток (0,2 мл клеточной суспензии) путем болюсной инъекции в хвостовую вену. Через двенадцать дней после инъекции опухолевых клеток мышей случайным образом распределяли на девять групп (n=10/группу) и начинали дозирование. Первый день дозирования был обозначен как день 1 исследования. Каждый ADC и носитель ФСБ вводили внутривенно (в/в). Объем дозирования 0,2 мл/20 г мышь (10 мл/кг) масштабировали в соответствии с последней зарегистрированной массой каждого животного.

Конечной точкой исследования была смерть или агония из-за диссеминированного прогрессирования лимфомы Karpas 299.

Животных взвешивали два раза в неделю на всем протяжении исследования, начиная с дня 1, и часто обследовали для выявления явных признаков прогрессирования опухоли, таких как глазной проптоз и потеря функции задних конечностей.

Животных подвергали эвтаназии, если они не могли передвигаться или находились в агонии. Каждое животное, найденное мертвым или подвергнутое эвтаназии из-за прогрессирования опухоли, регистрировали как смерть во время исследования

выживаемости (DSS). День смерти или эвтаназии представлял собой время до конечной точки (TTE). Животных, которые не достигли конечной точки, подвергали эвтаназии в конце исследования и присваивали значение TTE, эквивалентное последнему дню (дня 63).

В одной группе животных 0,6 мг/кг ADCx25 вводили в виде однократной дозы в день 1 (qd×1).

В двух других группах аналогичную дозу ADCx25 вводили в виде 3 фракционированных доз, т.е. 3 дозы по 0,2 мг/кг каждая. В одной группе дозы вводили с интервалами в неделю 1 (qw×3), во второй группе дозы вводили с интервалами в 4 дня (день 1, 5, 9).

Было обнаружено, что в обеих группах, получавших фракционированную дозу, показатели смертности были выше и наблюдались раньше в исследовании, при этом эффект был более выражен при еженедельном дозировании, чем при 4-дневном дозировании (см. Фигуру 3).

Пример 2: количество миелобластов у пациентов с ОМЛ

ADCx25 вводили 25 пациентам с рецидивирующим или рефрактерным CD25⁺ острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), составляющим 8 дозовых когорт (3, 6, 12, 22, 32, 52, 72 и 92 мкг/кг), используя 3-недельный цикл лечения с введением однократной дозы в день 1.

У двух пациентов наблюдали кратковременное значительное снижение количества периферических миелобластов (от >70% до 2% у одного пациента и от 38 до 1% у другого), но процент миелобластов в периферической крови увеличился до введения запланированной последующей дозы (трехнедельные интервалы между дозами). Ограничивающая дозу токсичность (ОДТ) или значительная токсичность не была зарегистрирована.

Полный протокол клинического исследования для 3-недельного цикла лечения с введением однократной дозы в день 1 доступен на сайте www.clinicaltrials.gov с уникальным идентификатором ClinicalTrials.gov: NCT02588092 (обновлено 27 апреля 2017 года).

Пример 3: фармакокинетика ADCx25

Предварительная информация по фармакокинетике (ФК) была получена от 12 пациентов в течение 3-недельного цикла лечения с введением однократной дозы в день 1 (3 пациента, каждый при 6, 12, 22 и 32 мкг/кг). Сбор данных выполняли с помощью стандартного способа (см. полный протокол клинического исследования NCT02588092, на который выше приведена ссылка, для более подробной информации).

Данные свидетельствуют о том, что максимальное воздействие зависит от дозы. У большинства пациентов в дозовой группе 22 мкг/кг ADCx25 быстро выводился к дню 7, при этом концентрации были меньше, чем нижний предел количественного определения.

Пример 4: краткий обзор протокола фракционированного дозирования

Показание

Пациенты с рецидивирующим или рефрактерным положительным по кластеру дифференцировки 25 (CD25) острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) или CD25-положительным острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), лечение которых было неэффективным или которые не переносят любую общепризнанную терапию, которая, как известно, обеспечивает клиническую пользу при текущем состоянии заболевания. Пациенты с миелодиспластическим синдромом, которые получали лечение гипометилирующими агентами и впоследствии имели симптомы CD25⁺ ОМЛ, а также те, лечение которых было неэффективным или они не подходили для стандартной индукционной терапии, являются подходящими для лечения с применением ADCx25.

Цели

Основные цели:

Основные цели для 1 Части (увеличение дозы) и 2 Части (расширение) исследования являются следующими:

- Оценить безопасность и переносимость, а также определить максимальную переносимую дозу (МПД) ADCX25 у пациентов с CD25-положительным рецидивирующим или рефрактерным ОМЛ и CD25-положительным ОЛЛ (1 Часть).

- Определить рекомендуемую дозу ADCX25 для 2 Части.

- Оценить безопасность и переносимость ADCX25 во 2 Части при уровне дозы, рекомендованном в 1 Части.

Дополнительные цели:

Дополнительные цели для 1 Части и 2 Части исследования:

- Оценить клиническую активность ADCX25, основываясь на ответе пациента на лечение (полный ответ [CR], CR с неполным восстановлением количества форменных элементов крови [CRi], частичный ответ [PR], прогрессирующее заболевание [PD], отсутствие ответа [NR]) и определение общей длительности ответа (DOR), общей частоты ответа (ORR), общей выживаемости (OS) и выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS).

- Охарактеризовать фармакокинетический (ФК) профиль ADCX25 (общее антитело, соотношение лекарственного средства и антитела [DAR] ≥ 0), антитела, конъюгированного с PBD (DAR ≥ 1) и свободной действующей группы SG3199.

- Оценить антитела к лекарственному средству (ADA) к ADCX25 в крови до, во время и после лечения с применением ADCX25.

Оценка эффективности

Оценка ответа на лечение с применением ADCX25 будет основана на образцах костного мозга (аспират или биопсия, если аспират не может быть получен). Активность ADCX25 будет оцениваться на основании оценки Исследователем ответа пациента на ADCX25 как CR, CRi, PR, PD или NR, определенные в настоящей заявке.

Оценка ФК

Будет проведена оценка профиля ФК ADCX25 (общее антитело; соотношение лекарственного средства и антитела [DAR] ≥ 0), антитела, конъюгированного с PBD (DAR ≥ 1) и свободной действующей группы. Дополнительные образцы крови для определения ФК, ADA, цитокинов и сывороточного CD25 (sCD25) будут собраны по усмотрению Исследователя во время любого визита для наблюдения за токсичностью. Образцы для определения ФК, ADA, цитокинов и sCD25 также будут собраны одновременно с любым другим забором крови для оценки безопасности (например, незапланированный визит), если это возможно. Профиль ФК будет включать определение стандартных параметров ФК (например, максимальной концентрации [C_{макс.}], времени до достижения C_{макс.} [T_{макс.}], AUC_{0-last}, AUC_{0-t}, AUC_{0-∞}, AI, V_{ss}, MRT, λ_Z, t_{1/2}, CL и Vz).

Оценка безопасности

Безопасность будут оценивать на основании НЯ, серьезных НЯ (СНЯ), прекращения лечения из-за НЯ, ОДТ (определенной в настоящей заявке), измерений цитокинов в сыворотке, периодических записей электрокардиограммы с 12 отведениями (ЭКГ), физических обследований, измерений жизненно важных функций, показателя общего состояния по шкале ECOG, гематологии, биохимии, коагуляционной панели, теста на беременность (для женщин, способных к деторождению) и результатов анализа мочи. Нежелательные явления будут классифицированы в соответствии с СТСАЕ, версия 4.0 (v4.03, опубликовано 14 июня 2010 г.; публикация NIH № 09-5410).

Дозировка продукта и способ введения

ADCX25 представляет собой стерильный состав, содержащий PBD-конъюгированный NuMax[®]-ТАС (DAR ≥ 1), NuMax[®]-ТАС (DAR=0) и SG3249. Он обеспечен в виде заранее изготовленного состава в стеклянных флаконах объемом 10 мл, содержащих приблизительно 30 мг ADCX25 на флакон (доставляемый объем 5,4 мл при 6 мг/мл). Соответствующее количество ADCX25 будет разведено в 50 мл 5% раствора декстрозы в воде (D5W).

Пациенты получают 1-часовую внутривенную (в/в) инфузию ADCX25 в день 1 1 цикла. Если ADCX25 хорошо переносится после первой инфузии, то для этого пациента длительность инфузии может быть сокращена до 30 минут для последующих циклов по усмотрению Исследователя.

График введения исследуемого продукта выглядит следующим образом:

Пациенты получают ADCX25 (еженедельно [QW]) в дни 1, 8 и 15 каждого 3-недельного (21-дневного) цикла лечения.

Пациент будет придерживаться одного и того же графика лечения на всем протяжении исследования.

Как только пациент достигает CR/CRi, частота или доза могут быть скорректированы DESC на основании новых данных по безопасности, эффективности и профилю ФК.

В исследовании будет проводиться непрерывный контроль новых данных по безопасности, эффективности и/или профилю ФК, и DESC определит целесообразность поддержания графика QW, возврата к графику один раз каждые 3 недели (Q3W) или испытания других схем дозирования.

Дизайн повышения дозы

Повышение дозы (1 Часть) будет проводиться по схеме 3+3. Начальная доза ADCX25 составит 3 мкг/кг (1 уровень дозы), а наивысшая допустимая доза составит 300 мкг/кг.

Период наблюдения за ОДТ для повышения дозы составит 1 цикл. Первый пациент, получающий каждый новый уровень дозы, должен находиться под наблюдением в течение 7 дней, чтобы выявить развитие НЯ до начала лечения второго пациента с таким же уровнем дозы. Пациенты будут зачисляться последовательно для каждого уровня дозы.

Для каждого уровня дозы, если ни один из первых 3 пациентов при этом уровне не испытывает ОДТ, новые пациенты могут быть зачислены при следующем более высоком уровне дозы. Если 1 из 3 пациентов испытывает ОДТ, до 3 дополнительных пациентов должны получить лечение при этом же уровне дозы. Если ни один из 3 дополнительных пациентов при таком уровне дозы не испытывает ОДТ, новые пациенты могут быть зачислены при следующем более высоком уровне дозы. Однако, если 1 или более из 3 дополнительных пациентов испытывают ОДТ, в этом случае дополнительные пациенты не должны начинать лечение при этом уровне дозы и предшествующая доза определяется как МПД. МПД, таким образом, определяется как самый высокий уровень дозы, при котором ни один из первых 3 пациентов, получивших лечение, не испытывает ОДТ или не более чем 1 из первых 6 пациентов, получивших лечение, испытывает ОДТ.

Не допускается повышение дозы среди пациентов.

Количество уровней дозы будет зависеть от новых данных по профилю токсичности ADCX25 и будет определяться DESC; оценки ФК и фармакодинамики (ФД) также могут быть использованы для принятия решения.

Во время 1 Части (повышение дозы) DESC может расширить зачисление при дозах ниже текущего уровня дозы как часть способа повышения дозы.

Дополнительные пациенты могут быть добавлены только при более низком уровне дозы при условии, что по меньшей мере 1 пациент достиг PR или выше (Раздел 7.1). В общей сложности не более 10 пациентов могут получать лечение при любом уровне дозы, за исключением случая, когда ≥ 3 из 10 пациентов достигли PR или выше.

Пациенты получают ADCX25 (QW) в дни 1, 8 и 15 каждого 3-недельного цикла лечения.

Первый уровень дозы для схемы еженедельного фракционированного дозирования/3-недельного цикла лечения (QW) будет основан на безопасности и переносимости у пациентов, которые получали лечение по графику однократная доза/3-недельный цикл лечения (Q3W). Первые 3 пациента получают кумулятивную дозу в каждом цикле, которая сравнима (но не превышает ее) с самой высокой дозой, испытанной в графике дозирования Q3W, при котором 3 пациента завершили период наблюдения ОДТ без ОДТ. Например, если самая высокая испытанная доза Q3W, при которой 3 пациента не испытывали ОДТ, представляла собой когорту 92 мкг/кг, первая когорта, которая должна получить дозирование QW, будет получать 30 мкг/кг каждую неделю в течение 3 недель.

При повышении дозы доза может быть увеличена на 50%, если на текущем уровне не наблюдается ОДТ. Как только при данном уровне дозы наблюдается ОДТ, следующая доза может быть увеличена только на 25%. Доза никогда не может быть увеличена более чем на 50% или больше, чем абсолютное значение 20 мкг/кг/неделю, в зависимости от того, что меньше. Во время 1 Части DESC может расширить зачисление при дозах ниже текущего уровня дозы как часть способа повышения дозы. Дополнительные пациенты могут быть добавлены только при более низком уровне дозы при условии, что по меньшей мере 1 пациент достиг частичного ответа (PR или лучше). В общей сложности не более 10 пациентов могут получать лечение при любом уровне дозы, за исключением случаев, когда ≥ 3 из 10 пациентов достигли PR или лучше.

Во время 2 Части (расширение когорты установленной дозы) пациенты будут находиться под наблюдением для оценки безопасности с применением тех же критериев ОДТ, которые применяли в течение повышения дозы. Если в течение периода лечения $>30\%$ пациентов испытывают явления, связанные с безопасностью, которые соответствовали бы критериям, которые определяют ОДТ в фазе повышения дозы

исследования, зачисление в расширенную (ые) когорту (ы) может быть приостановлено, а данные исследования изучены для определения того, следует ли оценить дополнительное наблюдение или другое действие (например, другие уровни дозы) перед дальнейшим зачислением.

Максимум 80 пациентов (до 50 пациентов в 1 Части и до 30 пациентов во 2 Части) могут быть зачислены в приблизительно 10 исследовательских центрах в 1 Части и 10 исследовательских центрах во 2 Части.

Пример 5: краткий обзор исследований безопасности и эффективности лечения ADCX25

Дизайн исследования

Открытое, многоцентровое исследование фазы I с повышением дозы (1 Часть) и расширением когорты установленной дозы (2 Часть) у пациентов с R/R CD25⁺ ОМЛ или ОЛЛ.

Пациенты получают ADCx25 в виде внутривенной (в/в) инфузии, при этом когорта начальной дозы получает 3 мкг/кг каждые 3 недели (q3w).

В 1 Части пациентам назначают лечение с применением схемы повышения дозы 3+3, основанной на оценке ограничивающей дозу токсичности (ОДТ) в течение 1 цикла, для определения МПД.

Частота дозирования в последующих когортах может быть увеличена до еженедельной (qw) в зависимости от новых данных по безопасности, эффективности и ФК профилю.

Во 2 части дополнительно будут оценивать безопасность, переносимость, ФК и клиническую активность при дозе, рекомендованной в 1 Части.

Основные критерии включения пациентов	Основные критерии исключения пациентов
Возраст 18 лет и старше	Активное заболевание «трансплантат против хозяина»
Гистологически подтвержденная рецидивирующая или рефрактерная лимфома, включая кожную Т-клеточную лимфому ≥Ib стадии	Признаки миелодисплазии или миелоидного лейкоза
Отсутствие эффективности или непереносимость любой общепризнанной терапии, которая, как известно, обеспечивает клиническую пользу при	Наличие в анамнезе положительного результата теста на человеческое антитело к лекарственному средству в сыворотке или известной аллергии на любой

текущем состоянии заболевания	компонент ADCX25
Показатель общего состояния по шкале ECOG от 0 до 2	Симптоматическое аутоиммунное заболевание в анамнезе
Количество БКК < 15000 клеток/мкл до 1 дня 1 цикла. Пациенты с количеством БКК \geq 15000 клеток/мкл могли получить гидроксимочевину для снижения количества БКК.	Обширное хирургическое вмешательство, химиотерапия, системная терапия или лучевая терапия в течение 14 дней до 1 дня лечения
	Аутологичная или аллогенная трансплантация в течение 60 дней до скрининга

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики пациентов

По состоянию на 31 октября 2017 года 33 пациента получали лечение с применением ADCx25. Экспрессия CD25 в исходных условиях присутствовала в 5%-100% локальных бластных клеток.

Данные по безопасности

ОДТ не наблюдали до наивысшей оцениваемой дозы 92 мкг/кг q3w.

При переключении на еженедельное дозирование был зарегистрирован один случай ОДТ (папулезная сыпь) в дозовой группе 30 мкг/кг.

Во время воздействия у 31/33 (94%) пациентов было зарегистрировано в общей сложности 391 нежелательное явление, возникшее после начала лечения (НЯВЛ).

Наиболее распространенными НЯВЛ были усталость (n=10) и тошнота (n=8), за которыми следовала фебрильная нейтропения и пневмония (оба n=7).

В таблице ниже представлен краткий обзор НЯВЛ \geq 3 степени тяжести, развившихся у \geq 10% пациентов.

Краткий обзор нежелательных явлений, возникших после начала лечения (НЯВЛ), \geq 3 степени тяжести:

	Повышение дозы										Всего
	q3w								qw		
	3 мкг/кг г	6 мкг/кг г	12 мкг/кг г	22 мкг/кг г	32 мкг/кг г	52 мкг/кг г	72 мкг/кг г	92 мкг/кг г	30 мкг/кг г	37,5 мкг/кг г	о
	N=4	N=3	N=3	N=3	N=3	N=3	N=3	N=4	N=6	N=1	N=33 (%)
Любое НЯВЛ	1	2	3	3	3	3	3	3	6	0	27

≥3 степени тяжести											(81,8)
Фебрильная нейтропения	0	0	2	0	1	0	1	0	3	0	7 (21,2)
Тромбоцитопения	0	0	1	1	0	0	1	0	2	0	5 (15,2)
Усталость	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	4 (12,1)
Снижение кол-ва нейтрофилов	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0	4 (12,1)
Пневмония	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	4 (12,1)

НЯВЛ ≥3 степени тяжести были зарегистрированы у 27/33 (81,8%) пациентов

Было зарегистрировано восемь смертей от НЯВЛ (прогрессирование заболевания и ОМЛ [оба n=3], а также остановка сердца и пневмония [оба n=1]). Исследователь оценил, что один случай увеличения QTc и один случай сердцебиения связаны с инфузией. Четыре пациента испытывали НЯВЛ, что привело к отсрочке или уменьшению дозы (2 случая кожной сыпи, 1 случай перикардита и суправентрикулярной тахикардии). Три пациента прекратили лечение из-за кожной сыпи 2 и 3 степени тяжести (1 и 2 случая, соответственно) и 1 пациент из-за повышения гамма-глутамилтрансферазы 3 степени тяжести. У 6 пациентов, ранее перенесших трансплантацию аллогенных стволовых клеток, не наблюдали случаи заболевания «трансплантат против хозяина».

В отдельном исследовании ADCx25 у пациентов с лимфомой Ходжкина было 2 сообщения о синдроме Гийена-Барре и 1 сообщение о полирадикулопатии. До настоящего времени такие случаи не наблюдали у пациентов с лейкозом, получавших ADCx25.

Данные по эффективности

Один пациент имел полный ответ с неполным восстановлением количества форменных элементов крови.

Наблюдали кратковременный клиренс CD25⁺ бластов у 2 пациентов, которые получили 2 и 7 циклов, соответственно, ADCx25 32 мкг/кг q3w, это свидетельствует об активности ADCx25 в отношении мишени. Один пациент имел 6,25% CD25⁺ бластов в костном мозге до 1 цикла, которое уменьшилось до 0% после 2 циклов ADCx25, несмотря на общее прогрессирование заболевания.

Второй пациент имел 10% CD25⁺ бластов в костном мозге до 1 цикла, которое уменьшилось до 0% после 2 циклов, при этом общее количество бластов в костном мозге

составило 5%. Количество CD25⁺ бластов оставалось на уровне 0% только после 7 цикла, когда пациент имел прогрессирование заболевания с CD25⁺ бластами.

Данные по ФК

Данные по ФК показывают повышение концентраций PBD-конъюгированного антитела при повышении дозы (см. Фигуру 4).

При применении схемы q3w не наблюдали накопление лекарственного средства. Быстрый системный клиренс лекарственного средства с уровнями ниже предела количественного определения позволяет предположить, что дозирование q3w может быть недостаточным для терапевтической эффективности.

Выводы

В этом продолжающемся исследовании фазы I с участием пациентов с CD25⁺ R/R ОМЛ или ОЛЛ, ADCX25 в качестве единственного агента в настоящее время продемонстрировал приемлемый профиль безопасности.

В исследовании продолжают изучение профиля безопасности при еженедельном дозировании.

Пример 6: фармакокинетика ADC у пациентов

По меньшей мере одну дозу ADC вводили 48 пациентам с рецидивирующей или рефрактерной неходжкинской лимфомой (4 при 15 мкг/кг, 4 при 30 мкг/кг, 4 при 60 мкг/кг, 5 при 90 мкг/кг, 12 при 120 мкг/кг, 3 при 150 мкг/кг и 17 при 200 мкг/кг). Когорты при 120 мкг/кг и 200 мкг/кг расширяли для дальнейшего изучения ранних признаков эффективности, наблюдаемых при этих уровнях дозы.

Новые данные по безопасности, фармакокинетике и эффективности указывают на то, что повторное дозирование каждые три недели плохо переносится или не является необходимым при дозах 120 мкг/кг и выше. Двенадцать пациентов получали лечение при 120 мкг/кг (10 DLBCL, 1 FL и 1 MCL), 4 пациента достигли полной ремиссии (CR) и 2 достигли частичной ремиссии (PR). 6 пациентов с ответами получили 3-7 инфузий ADC, причем 4 из этих пациентов имели по меньшей мере одну отсрочку дозы из-за нежелательных эффектов (усталость (2), отек (3), мышечная боль (2), сыпь (1), повышение ГГТ и щелочной фосфатазы (1)). У двух пациентов лечение было прекращено из-за нежелательных явлений в этой когорте (оба достигли CR).

При 150 мкг/кг три первоначальных пациента получали 2 или 3 цикла ADCT, прежде чем потребовалась отсрочка дозы из-за побочных эффектов, что в конечном итоге привело к исключению из исследования из-за медленного разрешения разных видов токсичности.

Первые шесть оцениваемых пациентов, которых лечили в когорте 200 мкг/кг с введением дозы каждые три недели, достигли CR (5) или PR (1) при первом сканировании

для уточнения стадии заболевания в конце 2 цикла (после второй дозы). Однако все пациенты имели некоторые признаки токсичности в конце 2 цикла (4 пациента) или 3 цикла (1 пациент). Фармакокинетические профили для первых двух циклов для первоначальных 3 пациентов, получавших лечение в когорте 200 мкг/кг, указывали на то, что AUC и C_{макс.} при уровне дозы 200 мкг/кг значительно выше, чем наблюдаемые при более низких дозах. Остаточные уровни в конце 1 цикла, по-видимому, находятся в диапазоне 500-1000 нг/мл.

Ввиду нового профиля безопасности предлагается модифицировать схемы дозирования для будущих субъектов при дозах 120 мкг/кг или выше так, чтобы они представляли собой схемы с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования, описанные в настоящей заявке. В частности, будут применяться следующие схемы с уменьшением дозы и с увеличением длительности дозирования:

A. 120 мкг/кг: дозирование каждые 3 недели в течение 2 циклов. Пациенты, имеющие по меньшей мере SD после второго цикла, продолжают лечение при уменьшенной дозе 60 мкг/кг каждые 6 недель, начиная через 6 недель после инфузии 2 цикла.

B. 150 мкг/кг: дозирование каждые 3 недели в течение 2 циклов. Пациенты, имеющие по меньшей мере SD после второго цикла, продолжают лечение при уменьшенной дозе 60 мкг/кг каждые 6 недель, начиная через 6 недель после инфузии 2 цикла.

C. 200 мкг/кг: дозирование каждые 6 недель в течение 2 циклов. Пациенты, имеющие по меньшей мере SD через 6 недель после 2 цикла, продолжают лечение при уменьшенной дозе 60 мкг/кг каждые 6 недель, начиная через 6 недель после инфузии 2 цикла.

D. 200 мкг/кг: дозирование каждые 6 недель. Пациенты, имеющие по меньшей мере SD через 6 недель после 1 цикла, продолжают лечение при уменьшенной дозе 60 мкг/кг каждые 6 недель, начиная через 6 недель после инфузии 1 цикла.

Полный протокол клинического исследования для 3-недельного цикла лечения однократной дозой ADCx25, вводимой в день 1, опубликован на сайте www.clinicaltrials.gov, с уникальным идентификатором ClinicalTrials.gov: NCT02432235 (обновлено 27 апреля 2017 г.).

Пример 7: краткий обзор протокола уменьшения дозы и/или увеличения длительности дозирования

Показание

Пациенты с рецидивирующей или рефрактерной неходжкинской лимфомой (НХЛ), у которых лечение было неэффективным или которые не переносят любую общепризнанную терапию; или для которых отсутствуют другие варианты лечения по мнению Исследователя.

Руководящий комитет по повышению дозы (DESC) определит, какие гистологические подтипы будут изучены во 2 Части исследования, на основании новых данных по эффективности и профилю переносимости из 1 Части.

НХЛ определяется как:

- Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL)
- Фолликулярная лимфома (FL)
- Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ)
- Лимфома из клеток мантийной зоны (MCL)
- В-клеточная лимфома из клеток краевой зоны (MZBCL)
- Лимфома Беркитта (BL)
- Лимфомаплазматическая лимфома (макроглобулинемия Вальденстрема [WM]).

Цели

Основные цели:

- Оценить безопасность и переносимость, а также определить, при необходимости, максимальную переносимую дозу (МПД) ADC у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной НХЛ (1 Часть).
- Определить рекомендуемую (ые) дозу (ы) ADC для 2 Части (расширение).
- Оценить безопасность и переносимость ADC во 2 Части (расширение) при уровне (уровнях) дозы, рекомендованном (ых) в 1 Части.

Дополнительные цели:

- Оценить клиническую активность ADC, измеренную по общей частоте ответа (ORR), длительности ответа (DOR), выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) и общей выживаемости (OS).
- Охарактеризовать фармакокинетический (ФК) профиль ADC (общее антитело; соотношение лекарственного средства и антитела [DAR] ≥ 0), антитела, конъюгированного с PBD (DAR ≥ 1), и свободной действующей группы.
- Оценить антитела к лекарственному средству (ADA) в крови до, во время и после лечения с применением ADC.

Оценка эффективности

Оценки заболевания будут проводить в течение 6 дней до 1 дня 3 и 5 циклов, а впоследствии в каждом третьем цикле (т.е. 8, 11, 14 циклы и т. д.) до прогрессирования заболевания или более часто при наличии клинических показаний. Те же самые способы для выявления очагов заболевания, которые применяли при скрининге, следует применять единообразно для всех последующих оценок. Если имеется положительный результат ПЭТ-КТ, последующие диагностические КТ и МРТ не нужны, за исключением клинических показаний. ПЭТ-КТ не требуется, если результаты ПЭТ-КТ-обследования при скрининге были отрицательными.

Для пациентов, у которых частота дозирования уменьшена и которые придерживаются 6-недельного графика, оценки заболевания должны проводиться приблизительно через 6 недель и 12 недель после дня 1 цикла 1, а затем по меньшей мере каждые 12 недель. Понятно, что для уточнения стадии заболевания у этих пациентов будет окно ± 6 дней.

Ответ пациента на лечение будет определяться Исследователем как полный ответ (CR), частичный ответ (PR), стабильное заболевание (SD) или прогрессирующее заболевание (PD), на основании критериев классификации Лугано от 2014 г.

Оценка ФК

Профиль ФК ADC (общее антитело; $DAR \geq 0$), PBD-конъюгированного антитела ($DAR \geq 1$) и свободной действующей группы будет оцениваться с применением оценок сертифицированных биоаналитических методов. Профиль ФК будет включать определение стандартных параметров ФК (например, максимальной концентрации [$C_{\text{макс}}$], времени до достижения $C_{\text{макс}}$ [$T_{\text{макс}}$]).

Следующие фармакодинамические и другие поисковые оценки будут выполнены в различные моменты времени в исследовании:

- Иммуногистохимия (архивная опухолевая ткань или биопсии опухоли, полученные перед лечением у пациентов, давших согласие) для экспрессии белка CD25
- Уровень ADA к ADC в сыворотке.
- Анализ периферических популяций БКК и экспрессии панели маркеров CD (CD25, CD20, CD21, CD22) до, во время и после лечения с применением ADC (только для США).
- Будут определены сывороточные концентрации ADC и свободной действующей группы. Также будет измерен интервал QTc.

Оценка безопасности

Безопасность будет оценена на основании оценки нежелательных явлений (НЯ), серьезных НЯ (СНЯ), прекращения лечения из-за НЯ, ограничивающей (их) дозу токсичности (ей) (ОДТ), периодических записей ЭКГ с 12 отведениями, физических

обследований, измерений жизненно важных функций, показателя общего состояния по шкале ECOG, гематологии, коагуляционной панели, теста на беременность (для женщин, способных к деторождению) и результатов анализа мочи, полученных в различные моменты времени в течение исследования. Нежелательные явления будут классифицированы в соответствии с СТСАЕ, версия 4.0 (v4.03, опубликовано 14 июня 2010 г.; публикация NIH № 09-5410).

Дозировка продукта и способ введения

ADC представляет собой стерильный состав, содержащий PBD-конъюгированное гуманизированное моноклональное антитело IgG1 (DAR \geq 1), гуманизированное моноклональное антитело IgG1 (DAR=0) и лекарственное средство-линкер. Он поставляется в виде заранее изготовленного состава в стеклянных одноразовых флаконах объемом 10 мл, содержащих приблизительно 16 мг ADC на флакон (доставляемый объем 3,2 мл, с дополнительным переполнением 0,3 мл при 5 мг/мл).

Пациенты получают 1-часовую внутривенную (в/в) инфузию ADC в день 1 1 цикла. Если ADC хорошо переносится после первой инфузии, у этого пациента длительность инфузии может быть сокращена до 30 минут для последующих циклов по усмотрению Исследователя.

Дизайн повышения дозы

В 1 Части пациентам будет назначено лечение с применением повышающихся доз ADCx25 в соответствии с дизайном исследования 3+3. Начальная доза ADCx25 составит 15 мкг/кг (1 уровень дозы), а наивысшая допустимая доза составит 300 мкг/кг.

Дополнительные оцененные уровни дозы и графики включают следующее:

A. 120 мкг/кг: дозирование каждые 3 недели в течение 2 циклов. Пациенты, имеющие по меньшей мере SD после второго цикла, продолжают лечение при уменьшенной дозе 60 мкг/кг каждые 6 недель, начиная через 6 недель после инфузии 2 цикла.

B. 150 мкг/кг: дозирование каждые 3 недели в течение 2 циклов. Пациенты, имеющие по меньшей мере SD после второго цикла, продолжают лечение при уменьшенной дозе 60 мкг/кг каждые 6 недель, начиная через 6 недель после инфузии 2 цикла.

C. 200 мкг/кг: дозирование каждые 6 недель в течение 2 циклов. Пациенты, имеющие по меньшей мере SD через 6 недель после второго цикла, продолжают лечение при уменьшенной дозе 60 мкг/кг каждые 6 недель, начиная через 6 недель после инфузии 2 цикла.

D. 200 мкг/кг: дозирование каждые 6 недель. Пациенты, имеющие по меньшей мере SD через 6 недель после 1 цикла, продолжат лечение при уменьшенной дозе 60 мкг/кг каждые 6 недель, начиная через 6 недель после инфузии 1 цикла.

Первый пациент, зачисленный в исследование при 15 мкг/кг (1 уровень дозы), должен находиться под наблюдением в течение 7 дней для контроля развития НЯ до начала лечения второго пациента в исследовании. Период наблюдения ОДТ для повышения дозы составляет 1 цикл.

Для каждого уровня дозы, если ни один из первых 3 пациентов при этом уровне не испытывает ОДТ, новые пациенты могут быть зачислены при следующем более высоком уровне дозы. Если 1 из 3 пациентов испытывает ОДТ, до 3 дополнительных пациентов должны получить лечение при этом же уровне дозы. Если ни один из 3 дополнительных пациентов при этом уровне дозы не испытывает ОДТ, новые пациенты затем могут быть включены при следующем более высоком уровне дозы. Однако, если 1 или более из 3 дополнительных пациентов испытывают ОДТ, дополнительные пациенты не должны начинать лечение при этом уровне дозы, и предшествующая доза определяется как МПД. Таким образом, МПД определяется как самый высокий уровень дозы, при котором ни один из первых 3 пациентов, получивших лечение, не испытывает ОДТ или не более чем 1 из первых 6 пациентов, получивших лечение, испытывает ОДТ.

В исследовании будут постоянно контролировать безопасность и преждевременное прекращение лечения для успешного определения МПД.

Дизайн расширения когорты установленной дозы

Во 2 Части (расширение) пациентам будет назначен уровень (уровни) дозы и/или схема (ы) ADCx25, определенные в 1 Части, на основании меняющихся данных по безопасности, эффективности и фармакокинетике.

Популяция в расширении 2 Части может быть ограничена конкретными гистологическими видами на основании как сигналов активности, так и безопасности, наблюдаемых в 1 Части.

Кроме того, уровни доз и графики, оцененные во 2 Части, могут включать схемы А, В, С и D, описанные для 1 Части выше.

Пример 8: краткий обзор исследований безопасности и эффективности лечения ADCx25

Дизайн исследования

В этом открытом многоцентровом исследовании фазы I подходящие пациенты (см. таблицу ниже) с R/R ЛХ или НХЛ получают 1-часовые внутривенные инфузии ADCX25 каждые 3 недели (= 1 цикл лечения).

Основные критерии включения пациентов	Основные критерии исключения пациентов
Возраст 18 лет и старше	Активное заболевание «трансплантат против хозяина»
Гистологически подтвержденная рецидивирующая или рефрактерная лимфома, включая кожную Т-клеточную лимфому \geq Ib стадии	Признаки миелодисплазии или миелоидного лейкоза
Отсутствие эффективности или непереносимость любой общепризнанной терапии, которая, как известно, обеспечивает клиническую пользу при текущем состоянии заболевания	Наличие в анамнезе положительного результата теста на человеческое антитело к лекарственному средству в сыворотке или известной аллергии на любой компонент ADCX25
Показатель общего состояния по шкале ECOG от 0 до 2	Симптоматическое аутоиммунное заболевание в анамнезе
	Обширное хирургическое вмешательство, химиотерапия, системная терапия или лучевая терапия в течение 14 дней до дня 1 лечения

В 1 Части первоначальные когорты получали начальную дозу 3 мкг/кг, при этом последующие когорты зачисляли при повышающихся дозах до максимума 300 мкг/кг в соответствии с методом непрерывной повторной оценки, что позволяет осуществить расширение при различных дозах для разных подтипов лимфомы.

Период наблюдения за ограничивающей дозу токсичностью (ОДТ) составляет 1 цикл, при этом кумулятивные ОДТ, развивающиеся на протяжении 3 цикла, включены в адаптивный алгоритм повышения дозы.

Не более 10 пациентов могут получать лечение при любом уровне дозы, за исключением случаев, когда по меньшей мере 3/10 пациентов имеют подтвержденный частичный ответ или лучше.

МПД будет представлять собой самую высокую дозу с по меньшей мере 60% вероятностью частоты ОДТ < 30%.

Во 2 Части будут дополнительно проведены оценки безопасности, переносимости, ФК.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики пациентов

По состоянию на 1 ноября 2017 года 86 пациентов получали лечение с применением ADCx25.

Медианное число циклов: 2 [мин., макс.: 1, 15], с медианой длительности лечения 43 дня [мин., макс.: 7, 375]

71 пациент получал лечение дозами в диапазоне от 3 до 150 мкг/кг во время 1 Части. 15 пациентов получали лечение дозой 45 мкг/кг во 2 Части. Гистологические подтипы, которые лечили, включают ЛХ, n=50 и НХЛ, n=36.

Данные по безопасности

ОДТ зарегистрировали у 4 пациентов: мукозит полости рта и энтерит тонкого кишечника при 20 мкг/кг,

Повышенная креатинфосфокиназа при 30 мкг/кг, макулопапулезная сыпь и зуд при 30 мкг/кг,

Изъязвление губ и кожная инфекция при 45 мкг/кг.

Наиболее распространенными нежелательными явлениями, возникшими после начала лечения (НЯВЛ), были усталость, сыпь, повышенная гамма-глутамилтрансфераза и лихорадочное состояние. Наиболее распространенными НЯВЛ ≥ 3 степени тяжести были повышенная гамма-глутамилтрансфераза, сниженное количество тромбоцитов, повышенная аланинаминотрансфераза, анемия и сыпь.

Доза препарата была отсрочена или уменьшена после НЯВЛ для 28/86 пациентов (32,6%). НЯВЛ, приводящие к прекращению лечения, возникли у 12/86 пациентов (14,0%). Имели место 3 случая аутоиммунной нейротоксичности: два случая синдрома Гийена-Барре (GBS); один случай полирадикулопатии у пациента с сопутствующим тиреоидитом.

МПД не была достигнута, но дальнейшее повышение дозы для пациентов с ЛХ не планируется.

НЯВЛ любой степени тяжести (набор данных для анализа безопасности; N=86):

НЯВЛ (любой степени тяжести), о которых сообщили $\geq 20\%$ пациентов, n (%)	Доза ADCx25 (мкг/кг)						Всего (N=86)
	≤ 30 мкг/кг (n=16)	45a(n=30)	60(n=20)	80(n=15)	100(n=3)	150(n=2)	
Пациенты с НЯВЛ (любой степени тяжести)	15 (93,8)	26 (86,7)	20 (100)	15 (100)	3 (100)	2 (100)	81 (94,2)
Усталость	4 (25,0)	7 (23,3)	9 (45,0)	5 (33,3)	1 (33,3)	0	26 (30,2)
Макулопапулезная сыпь	6 (37,5)	5 (16,7)	7 (35,0)	4 (26,7)	0	0	22 (25,6)

Повышенная гамма-глютамилтрансфераза	3 (18,8)	4 (13,3)	5 (25,0)	5 (33,3)	1 (33,3)	1 (50,0)	19 (22,1)
Лихорадочное состояние	2 (12,5)	5 (16,7)	6 (30,0)	5 (33,3)	0	0	18 (20,9)

НЯВЛ ≥ 3 степени тяжести (набор данных для анализа безопасности; N=86):

НЯВЛ (≥ 3 степени тяжести), о которых сообщили $\geq 5\%$ пациентов, n (%)	Доза ADCx25 (мкг/кг)					Всего (N=86)	
	≤ 30 мкг/кг	45a(n=30)	60(n=20)	80(n=15)	100(n=3)		150(n=2)
Пациенты с НЯВЛ ≥ 3 степени тяжести	10 (62,5)	12 (40,0)	11 (55,0)	13 (86,7)	3 (100)	2 (100)	51 (59,3)
Повышенная гамма-глютамилтрансфераза	2 (12,5)	1 (3,3)	3 (15,0)	4 (26,7)	0	1 (50,0)	11 (12,8)
Уменьшенное количество тромбоцитов	1 (6,3)	1 (3,3)	2 (10,0)	2 (13,3)	1 (33,3)	1 (50,0)	8 (9,3)
Повышение аланинаминотрансферазы	0	1 (3,3)	2 (10,0)	1 (6,7)	0	1 (50,0)	5 (5,8)
Анемия	2 (12,5)	1 (3,3)	0	2 (13,3)	0	0	5 (5,8)
Макулопапулезная сыпь	4 (25,0)	0	0	1 (6,7)	0	0	5 (5,8)

Данные по эффективности

Данные по ответам для 35 пациентов с ЛХ указывают на 71,4% ORR для всех доз (25/35 пациентов).

27 пациентов с ЛХ получали лечение дозами ≥ 45 мкг/кг в 1 Части, с ORR 77,8% (21/27), включая частоту CR 44,4% (12/27) и частоту PR 33,3% (9/27).

Из 12 пациентов с ЛХ, которые получали лечение дозой 45 мкг/кг в 1 и 2 Частях, 6 пациентов каждый достигли CR или PR, соответственно, что привело к ORR 100% (12/12).

В 1 и 2 Частях при дозах ≥ 45 мкг/кг CR или PR были достигнуты:

- 21/27 пациентов (77,8%) с предшествующим приемом брентуксимаба ведотина
- 13/18 пациентов (72,2%) с предшествующим приемом ингибитора контрольной точки
- 9/14 пациентов (64,3%), которые ранее перенесли трансплантацию стволовых клеток
- 4/8 пациентов (50,0%), которые получили все три из вышеупомянутых средств лечения.

Медиана длительности ответа составила 5,1 месяца.

Ответы также наблюдали у пациентов с НХЛ (все дозы; частичный ответ: 18,2% [6/33]; полный ответ: 6,1% [2/33]).

Повышение дозы будет продолжено для пациентов с НХЛ.

Лучшие общие ответы (набор данных для анализа эффективности):

n (%)	ЛХ			НХЛ	
	Только 1 часть: ≥ 45 мкг/кг (n=27)	1 и 2 части: Все дозы (n=35)	1 и 2 части: 45 мкг/кг (n=12)	Т-клеточная лимфома (n=12)	В-клеточная лимфома (n=21)
OR	21 (77,8)	25 (71,4)	12 (100)	4 (33,3)	4 (19,0)
CR	12 (44,4)	14 (40,0)	6 (50)	0	2 (9,5)
PR	9 (33,3)	11 (31,4)	6 (50)	4 (33,3)	2 (9,5)
SD	1 (3,7)	4 (11,4)	0	1 (8,3)	0
PD	4 (14,8)	4 (11,4)	0	6 (50,0)	15 (71,4)
NE	1 (3,7)	2 (5,7)	0	1 (8,3)	2 (9,5)

Выводы

У пациентов с R/R ЛХ ADCx25 был активен с профилем безопасности, описанным в течение повышения дозы и расширения когорты установленной дозы.

ORR в этой популяции, получившей интенсивное предварительное лечение, является очень перспективным, и расширенные когорты ЛХ находятся в стадии реализации.

Повышение дозы будет продолжено для выявления МПД при НХЛ с запланированными расширенными когортами, специфичными для подтипов, при МПД.

ADCx25 показал высокий уровень активности при ЛХ, Т- и В-клеточных лимфомах.

Характеристика схемы дозирования продолжается, чтобы максимально увеличить терапевтическое окно для 2 фазы при ЛХ.

Пример 9: фармакометрическая характеристика безопасности ADCx25 у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями в исследовании фазы I

Цели

Чтобы оптимизировать будущие исследования ADCx25, анализировали взаимосвязь между воздействием лекарственного средства и нежелательными явлениями, возникшими после начала лечения (НЯВЛ).

Методы

Воздействие определяли, используя популяционную фармакокинетическую (РПК) модель распределения конъюгированного антитела (cAb) и общего антитела (tAb), включающую общие термины для клиренса (линейного и нелинейного, зависящего от времени) и объема. Модель аппроксимировали с применением условной оценки первого порядка с применением NONMEM v7.3.0 (ICON Solutions). Параметры для максимального ($C_{\text{макс.}}$) и среднего ($C_{\text{сред.}}$) воздействия получали для каждого пациента и ассоциировали с

развитием и степенью тяжести категорий НЯВЛ для аутоиммунно-опосредуемого, отека/выпота, усталости, функциональной пробы печени (LFT), неврологического, боли и кожи. Кривые Каплана-Мейера для времени до наступления события (EFT) до НЯВЛ строили для пациентов, сгруппированных в соответствии с сильным и слабым воздействием. Тест значимости ковариат включал пол, расу, возраст, массу, подтип заболевания, индекс массы тела, площадь поверхности тела, показатель общего состояния (ECOG), размер опухоли и количество предшествующих видов терапии и выполнялся с применением метода Каплана-Мейера и соответствующего логарифмического рангового критерия.

Результаты

Измерения сAb (n=938) и tAb (n=963) в сыворотке оценивали у 77 пациентов, которым внутривенно вводили дозы Cami-T 3-150 мкг/кг Q3W. Уровни токсина PBD в неконъюгированной форме были меньше нижнего предела количественного определения 10 пг/мл для большинства пациентов и не использовались в анализе. С помощью моделирования получили значение линейного клиренса 0,674 л/день, клиренса деконъюгации 0,210 л/день и нелинейные условия для $V_{max}=0,319$ мг/день, $K_m=0,169$ мкг/мл и $K_{des}=0,00113$ день⁻¹. Для НЯВЛ ≥ 1 степени тяжести существенные различия в EFT при воздействии сAb (высокий/низкий) в течение 1 цикла или в любое время наблюдали для LFT (1 цикл), боли (1 цикл) и токсичности, связанной с кожей (любой цикл) (таблица 1).

Таблица 1: Логарифмический ранговый критерий (p-значение) и mEFT для нежелательных явлений, возникших после начала лечения (НЯВЛ), ≥ 1 степени тяжести и воздействия конъюгированного антитела (сAb)

НЯВЛ ≥ 1 степени тяжести	Воздействие сAb (сильное в сравнении со слабым)	p-значени е	mEFT для сильного воздействия (дни)	mEFT для слабого воздействия (дни)
LFT	1 цикл $C_{сред}$	0,027	146	NR
LFT	1 цикл $C_{макс}$	0,036	NR	NR
Боль	1 цикл $C_{сред}$	0,048	NR	NR
Кожа	макс. $C_{сред}$	0,024	37	234
Кожа	макс. $C_{макс}$	0,0096	35	234
Отек/выпот	макс. $C_{сред}$	0,081	NR	NR

LFT, функциональная проба печени; mEFT, медиана времени до наступления события; NR, не достигнуто

Потенциально клинически важным, но не значимым был отек/выпот. Ковариаты со значительным эффектом на НЯВЛ ≥ 1 степени тяжести включали ECOG (0 в сравнении с

≥ 1) на аутоиммунно-опосредуемую токсичность ($p=0,007$, медианные EFT [mEFT] не достигнуты), эффект этнической принадлежности (белый в сравнении с цветным) на отек/выпот ($p=0,035$, mEFT не достигнуты) и на неврологическую токсичность ($p=0,042$, mEFT не достигнуты). Для НЯВЛ ≥ 3 степени тяжести не наблюдали значительные различия по EFT при воздействии сAb.

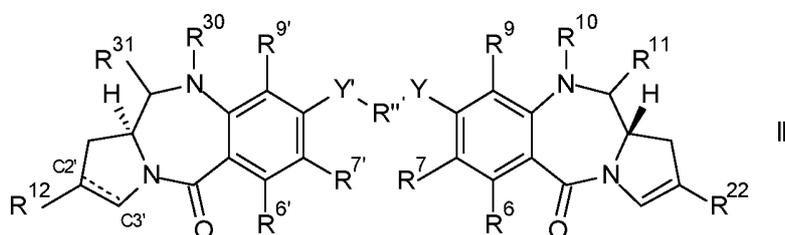
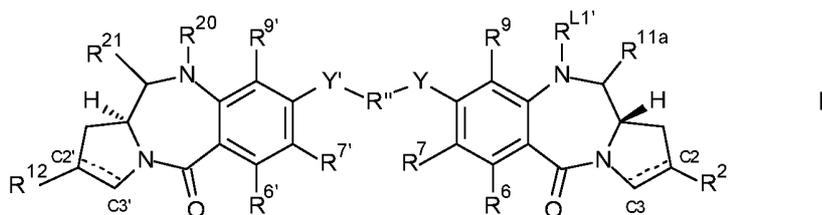
Вывод

С помощью интегрированной РРК-модели были получены индивидуальные показатели воздействия лекарственного средства на пациента и использованы в качестве стимулов наблюдаемых эффектов безопасности в анализе воздействие-ответ. Данные указывают на очевидную связанность воздействия с LFT, болью и разными видами связанной с кожей токсичности легкой степени тяжести после лечения ADCx25 пациентов с R/R лимфомами. Чтобы оптимизировать соотношение польза/риск у этих пациентов планируется разработка параметрической модели для прогнозирования времени до наступления события для различных схем дозирования.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения пролиферативного заболевания у субъекта, причем указанный способ включает введение субъекту CD25-ADC (конъюгата антитело-лекарственное средство), при этом указанный CD25-ADC вводят субъекту в схеме с уменьшением дозы и/или с увеличением длительности дозирования, и

при этом указанный CD25-ADC содержит конъюгат формулы L-(D^L)_p, где D^L имеет формулу I или II:



где:

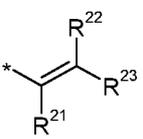
L представляет собой антитело (Ab), которое представляет собой антитело, которое связывается с CD25;

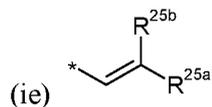
если между C2' и C3' присутствует двойная связь, R¹² выбран из группы, состоящей из:

(ia) C₅₋₁₀ арильной группы, необязательно замещенной одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей: галоген, нитро, циано, простой эфир, карбокси, сложный эфир, C₁₋₇ алкил, C₃₋₇ гетероцикл и бис-окси-C₁₋₃ алкилен;

(ib) C₁₋₅ насыщенного алифатического алкила;

(ic) C₃₋₆ насыщенного циклоалкила;

(id) , где каждый из R²¹, R²² и R²³ независимо выбран из H, C₁₋₃ насыщенного алкила, C₂₋₃ алкенила, C₂₋₃ алкинила и циклопропила, при этом общее число атомов углерода в группе R¹² составляет не более 5;

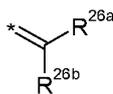


, где один из R^{25a} и R^{25b} представляет собой H, а другой выбран из: фенила, причем указанный фенил необязательно замещен группой, выбранной из галогена, метила, метокси, пиридила; и тиофенила; и



, где R²⁴ выбран из: H; C₁₋₃ насыщенного алкила; C₂₋₃ алкенила; C₂₋₃ алкинила; циклопропила; фенила, причем указанный фенил необязательно замещен группой, выбранной из галогена, метила, метокси, пиридила; и тиофенила;

если между C2' и C3' присутствует одинарная связь,



R¹² представляет собой , где R^{26a} и R^{26b} независимо выбраны из H, F, C₁₋₄ насыщенного алкила, C₂₋₃ алкенила, причем алкильные и алкенильные группы необязательно замещены группой, выбранной из C₁₋₄ алкиламида и C₁₋₄ алкилового сложного эфира; или, если один из R^{26a} и R^{26b} представляет собой H, другой выбран из нитрила и C₁₋₄ алкилового сложного эфира;

R⁶ и R⁹ независимо выбраны из H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NRR', нитро, Me₃Sn и галогена;

где R и R' независимо выбраны из необязательно замещенных C₁₋₁₂ алкильных, C₃₋₂₀ гетероциклических и C₅₋₂₀ арильных групп;

R⁷ выбран из H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NHRR', нитро, Me₃Sn и галогена;

R'' представляет собой C₃₋₁₂ алкиленовую группу, цепь которой может быть прервана одним или более гетероатомами, например, O, S, NR^{N2} (где R^{N2} представляет собой H или C₁₋₄ алкил), и/или ароматическими кольцами, например, бензолом или пиридином;

Y и Y' выбраны из O, S или NH;

R⁶, R⁷, R⁹ выбраны из тех же групп, что и R⁶, R⁷ и R⁹, соответственно;

[Формула I]

R^{L1'} представляет собой линкер для соединения с антителом (Ab);

R^{11a} выбран из OH, OR^A, где R^A представляет собой C₁₋₄ алкил, и SO₂M, где z представляет собой 2 или 3, и M представляет собой одновалентный фармацевтически приемлемый катион;

R²⁰ и R²¹ либо вместе образуют двойную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны, либо;

R²⁰ выбран из H и R^C, где R^C представляет собой кэпирующую группу;

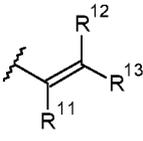
R²¹ выбран из OH, OR^A и SO₂M;

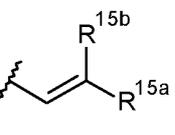
если между C2 и C3 присутствует двойная связь, R² выбран из группы, состоящей из:

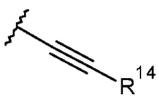
(ia) C₅₋₁₀ арильной группы, необязательно замещенной одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей: галоген, нитро, циано, простой эфир, карбокси, сложный эфир, C₁₋₇ алкил, C₃₋₇ гетероцикл и бис-окси-C₁₋₃ алкилен;

(ib) C₁₋₅ насыщенного алифатического алкила;

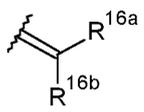
(ic) C₃₋₆ насыщенного циклоалкила;

(id)  , где каждый из R¹¹, R¹² и R¹³ независимо выбран из H, C₁₋₃ насыщенного алкила, C₂₋₃ алкенила, C₂₋₃ алкинила и циклопропила, при этом общее число атомов углерода в группе R² составляет не более 5;

(ie)  , где один из R^{15a} и R^{15b} представляет собой H, а другой выбран из: фенила, причем указанный фенил необязательно замещен группой, выбранной из галогена, метила, метокси, пиридила; и тиофенила; и

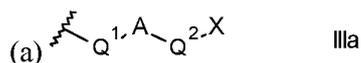
(if)  , где R¹⁴ выбран из: H; C₁₋₃ насыщенного алкила; C₂₋₃ алкенила; C₂₋₃ алкинила; циклопропила; фенила, причем указанный фенил необязательно замещен группой, выбранной из галогена, метила, метокси, пиридила; и тиофенила;

если между C2 и C3 присутствует одинарная связь,

R² представляет собой  , где R^{16a} и R^{16b} независимо выбраны из H, F, C₁₋₄ насыщенного алкила, C₂₋₃ алкенила, причем алкильные и алкенильные группы необязательно замещены группой, выбранной из C₁₋₄ алкиламида и C₁₋₄ алкилового сложного эфира; или, если один из R^{16a} и R^{16b} представляет собой H, другой выбран из нитрила и C₁₋₄ алкилового сложного эфира;

[Формула III]

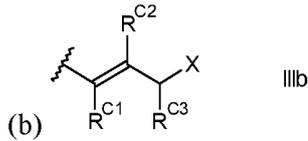
R²² имеет формулу IIIa, формулу IIIb или формулу IIIc:



в которой A представляет собой C₅₋₇ арильную группу, и либо

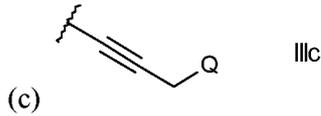
(i) Q¹ представляет собой одинарную связь, а Q² выбран из одинарной связи и -Z-(CH₂)_n-, где Z выбран из одинарной связи, O, S и NH, а n составляет от 1 до 3; либо

(ii) Q¹ представляет собой -CH=CH-, а Q² представляет собой одинарную связь;



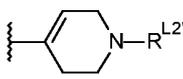
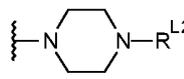
в которой;

R^{C1}, R^{C2} и R^{C3} независимо выбраны из H и незамещенного C₁₋₂ алкила;



в которой Q выбран из O-R^{L2'}, S-R^{L2'} и NR^N-R^{L2'}, и R^N выбран из H, метила и этила

X выбран из группы, включающей: O-R^{L2'}, S-R^{L2'}, CO₂-R^{L2'}, CO-R^{L2'}, NH-C(=O)-R^{L2'},

NHNH-R^{L2'}, CONHNH-R^{L2'}, , , NR^NR^{L2'}, при этом R^N выбран из группы, включающей H и C₁₋₄ алкил;

R^{L2'} представляет собой линкер для соединения с антителом (Ab);

R¹⁰ и R¹¹ либо вместе образуют двойную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны, либо;

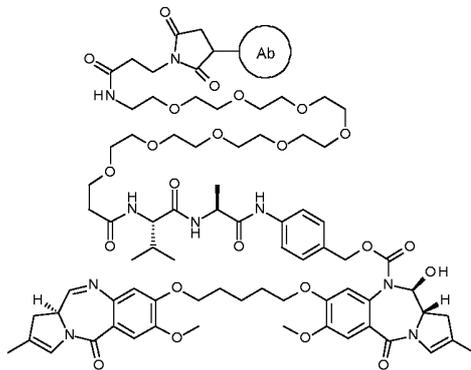
R¹⁰ представляет собой H, а R¹¹ выбран из OH, OR^A и SO₂M;

R³⁰ и R³¹ либо вместе образуют двойную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны, либо;

R³⁰ представляет собой H, а R³¹ выбран из OH, OR^A и SO₂M.

2. Способ по п. 1, характеризующийся тем, что указанное пролиферативное заболевание представляет собой лимфому.

3. Способ по любому из пп. 1 или 2, характеризующийся тем, что указанный CD25-ADC имеет химическую структуру:



где Ab представляет собой антитело к CD25, а DAR составляет от 1 до 8.

4. Способ по любому из пп. 1-3, характеризующийся тем, что Ab содержит:

домен VH, содержащий CDR1 VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO.3, CDR2 VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO.4 и CDR3 VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO.5; и необязательно,

домен VL, содержащий CDR1 VL с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO.6, CDR2 VL с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO.7 и CDR3 VL с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO.8.

5. Способ по любому из пп. 1-4, характеризующийся тем, что Ab содержит домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO.1, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO.2.

6. Способ по любому из пп. 1-5, характеризующийся тем, что указанный CD25-ADC представляет собой ADCx25.

7. Способ по любому предшествующему пункту, характеризующийся тем, что указанную начальную дозу CD25-ADC уменьшают не более одного раза в течение указанной схемы дозирования.

8. Способ по любому предшествующему пункту, характеризующийся тем, что указанную дозу уменьшают после первого цикла лечения.

9. Способ по любому предшествующему пункту, характеризующийся тем, что указанную дозу уменьшают после второго цикла лечения.

10. Способ по любому предшествующему пункту, характеризующийся тем, что указанную дозу уменьшают после третьего цикла лечения.

11. Способ по любому предшествующему пункту, характеризующийся тем, что указанная начальная доза составляет приблизительно 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100 мкг/кг.

12. Способ по любому предшествующему пункту, характеризующийся тем, что указанная начальная доза составляет от 1 до 10 мкг/кг, от 11 до 20 мкг/кг, от 21 до 30 мкг/кг, от 31 до 40 мкг/кг, от 41 до 50 мкг/кг, от 51 до 60 мкг/кг, от 61 до 70 мкг/кг, от 71 до 80 мкг/кг, от 81 до 90 мкг/кг, от 91 до 100 мкг/кг или от 101 до 120 мкг/кг.

13. Способ по любому из пп. 1-10, характеризующийся тем, что указанная начальная доза составляет от 40 до 50 мкг/кг.

14. Способ по п. 13, характеризующийся тем, что указанная начальная доза составляет приблизительно 45 мкг/кг.

15. Способ по любому из пп. 1-10, характеризующийся тем, что указанная начальная доза составляет от 55 до 65 мкг/кг.

16. Способ по п. 15, характеризующийся тем, что указанная начальная доза составляет приблизительно 60 мкг/кг.

17. Способ по любому из пп. 1-10, характеризующийся тем, что указанная начальная доза составляет от 75 до 85 мкг/кг.
18. Способ по п. 17, характеризующийся тем, что указанная начальная доза составляет приблизительно 80 мкг/кг.
19. Способ по любому предшествующему пункту, характеризующийся тем, что указанная уменьшенная доза составляет приблизительно 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 или 80 мкг/кг.
20. Способ по любому из пп. 1-18, характеризующийся тем, что указанная уменьшенная доза составляет от 15 до 35 мкг/кг, например, приблизительно 20 мкг/кг или приблизительно 30 мкг/кг.
21. Способ по любому из пп. 1-18, характеризующийся тем, что указанная уменьшенная доза составляет от 25 до 35 мкг/кг.
22. Способ по п. 21, характеризующийся тем, что указанная уменьшенная доза составляет приблизительно 30 мкг/кг.
23. Способ по любому из пп. 1-18, характеризующийся тем, что указанная уменьшенная доза составляет от 35 до 45 мкг/кг.
24. Способ по п. 23, характеризующийся тем, что указанная уменьшенная доза составляет приблизительно 40 мкг/кг.
25. Способ по любому из пп. 1-18, характеризующийся тем, что указанная уменьшенная доза составляет от 45 до 55 мкг/кг.
26. Способ по п. 25, характеризующийся тем, что указанная уменьшенная доза составляет приблизительно 50 мкг/кг.
27. Способ по любому из пп. 1-18, характеризующийся тем, что указанная уменьшенная доза составляет от 55 до 65 мкг/кг.
28. Способ по п. 27, характеризующийся тем, что указанная уменьшенная доза составляет приблизительно 60 мкг/кг.
29. Способ по любому из пп. 1-18, характеризующийся тем, что указанная уменьшенная доза составляет от приблизительно от 70 до 80 мкг/кг.
30. Способ по п. 29, характеризующийся тем, что указанная уменьшенная доза составляет приблизительно 75 мкг/кг.
31. Способ по любому предшествующему пункту, характеризующийся тем, что каждый цикл лечения имеет одинаковую длительность.
32. Способ по п. 31, характеризующийся тем, что каждый цикл лечения составляет 3 недели.

33. Способ по п. 32, характеризующийся тем, что приблизительно от 40 до 50 мкг/кг CD25-ADC вводят в течение трех 3-недельных циклов лечения, за которыми следуют последующие 3-недельные циклы по от 25 до 35 мкг/кг, начиная через 3 недели после введения 3 цикла.
34. Способ по п. 33, характеризующийся тем, что приблизительно 45 мкг/кг CD25-ADC вводят в течение трех 3-недельных циклов лечения, за которыми следуют последующие 3-недельные циклы по 30 мкг/кг, начиная через 3 недели после введения 3 цикла.
35. Способ по любому предшествующему пункту, характеризующийся тем, что указанный CD25-ADC вводят в виде однократной дозы.
36. Способ по любому предшествующему пункту, характеризующийся тем, что указанную дозу CD25-ADC вводят в день 1 цикла лечения.
37. Способ по любому предшествующему пункту, характеризующийся тем, что указанное пролиферативное заболевание характеризуется присутствием новообразования, содержащего CD25⁺ клетки.
38. Способ по любому предшествующему пункту, характеризующийся тем, что указанное пролиферативное заболевание диагностировано у указанного субъекта до начала лечения с применением указанного CD25-ADC.
39. Способ по любому предшествующему пункту, характеризующийся тем, что указанный способ включает этап отбора субъекта для лечения на основании экспрессии CD25, при этом необязательно субъекта отбирают, если по меньшей мере 5% клеток новообразования экспрессируют CD25.
40. Способ по любому предшествующему пункту, характеризующийся тем, что указанное пролиферативное заболевание представляет собой лимфому.
41. Способ по п. 40, характеризующийся тем, что указанное пролиферативное заболевание представляет собой лимфому Ходжкина.
42. Способ по п. 40, характеризующийся тем, что указанная лимфома представляет собой неходжкинскую лимфому.
43. Способ по п. 42, характеризующийся тем, что указанная неходжкинская лимфома представляет собой либо:
- (а) лимфому из В-клеточной линии, такую как диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL), фолликулярная лимфома (FL), лимфома из клеток мантийной зоны (MCL), хроническая лимфоцитарная лимфома (ХЛЛ), В-клеточная лимфома из клеток краевой зоны (MZBL); либо

(b) лимфому из Т-клеточной линии, такую как внеузловая Т-клеточная лимфома, кожные Т-клеточные лимфомы (синдром Сезари и грибковидная гранулема), анапластическая крупноклеточная лимфома, Т-клеточная лимфобластная лимфома, включая острую Т-клеточную лимфобластную лимфому (ATLL), и ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома.

44. Способ по п. 42, характеризующийся тем, что указанная неходжкинская лимфома представляет собой острую Т-клеточную лимфобластную лимфому.

45. Способ по п. 42, характеризующийся тем, что указанная неходжкинская лимфома представляет собой лимфому из Т-клеточной линии.

46. Способ по любому из пп. 1-39, характеризующийся тем, что указанное пролиферативное заболевание представляет собой лейкоз из Т-клеточной линии, такой как крупноклеточный гранулярный лимфоцитарный лейкоз, Т-клеточный лейкоз взрослых или Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз.

47. Способ по любому предшествующему пункту, характеризующийся тем, что указанное пролиферативное заболевание является резистентным, рецидивирующим или рефрактерным.

48. Способ по любому предшествующему пункту, характеризующийся тем, что указанный субъект представляет собой человека.

49. Способ по любому предшествующему пункту, также включающий введение химиотерапевтического агента в комбинации с указанным CD25-ADC; причем необязательно указанный химиотерапевтический агент представляет собой инотузумаб озогамин, инотузумаб SGN-CD33A или ингибитор контрольной точки, такой как ибрутиниб и дурвалумаб.

50. Способ по п. 49, характеризующийся тем, что указанный химиотерапевтический агент вводят субъекту до, одновременно или после указанного CD25-ADC.

51. Способ по любому предшествующему пункту, характеризующийся тем, что указанный CD25-ADC вводят в комбинации со стероидом.

52. Способ по п. 51, характеризующийся тем, что первую дозу стероида вводят по меньшей мере за 2 часа до указанного ADC.

53. Способ по п. 52, характеризующийся тем, что вторую дозу стероида вводят на следующий день после указанного ADC.

54. Способ по любому из пп. 51-53, характеризующийся тем, что указанный стероид или дозы стероида вводят только в сочетании с первым введением ADC в каждом цикле лечения.

55. Способ по любому из пп. 51-54, характеризующийся тем, что каждая доза стероида составляет 8 или 16 мг.
56. Способ по любому из пп. 51-55, характеризующийся тем, что указанный стероид представляет собой дексаметазон.
57. Способ по п. 51, характеризующийся тем, что 4 или 8 мг дексаметазона вводят перорально два раза в сутки: (i) за день до введения ADC в неделю 1, в день 1 цикла лечения, (ii) в день введения ADC в неделю 1, в день 1 цикла лечения, и (iii) через день после введения ADC в неделю 1, в день 1 цикла лечения.
58. Способ по п. 51, характеризующийся тем, что 4 или 8 мг дексаметазона вводят перорально два раза в сутки: (i) в день введения ADC в неделю 1, в день 1 цикла лечения, и (ii) через день после введения ADC в неделю 1, в день 1 цикла лечения.
59. Способ по любому из пп. 57 и 58, характеризующийся тем, что дексаметазон вводят в тот же день, что и указанный ADC, по меньшей мере за два часа до указанного ADC.
60. Способ по любому из пп. 57-59, характеризующийся тем, что дексаметазон вводят только в сочетании с первым введением ADC в каждом цикле лечения.
61. Способ по любому предшествующему пункту, характеризующийся тем, что указанный субъект проходит неврологическое обследование перед лечением указанным ADC.
62. Способ по любому предшествующему пункту, характеризующийся тем, что указанный субъект проходит неврологическое обследование после введения указанного ADC, при этом необязательно указанный субъект проходит неврологическое обследование после каждого введения указанного ADC.
63. Способ по любому предшествующему пункту, характеризующийся тем, что указанный субъект проходит неврологическое обследование, если он испытывает неврологическую токсичность после введения указанного ADC.
64. Способ по любому из пп. 61-63, характеризующийся тем, что указанное неврологическое обследование включает тесты интенсивности, чувствительности рефлексов и/или глубоких сухожильных рефлексов.
65. Способ по любому предшествующему пункту, характеризующийся тем, что лечение указанным ADC сокращают или приостанавливают, если указанный субъект испытывает неврологическую токсичность 1 или 2 степени тяжести.
66. Способ отбора субъекта для лечения способом по любому из пп. 1-65, причем указанный способ включает определение того, имеет ли указанный субъект или имел ли

недавно неврологическое нарушение, при этом определяют, что указанный субъект не подходит для лечения с применением указанного ADC, если он имеет или недавно имел неврологическое нарушение.

67. Способ отбора субъекта для лечения способом по любому из пп. 1-65, причем указанный способ включает определение того, имеет ли указанный субъект или имел ли недавно инфекцию, вызванную патогеном, который может быть ассоциирован с неврологическим и/или связанным с иммунитетом заболеванием; при этом определяют, что указанный субъект не подходит для лечения с применением указанного ADC, если он имеет или недавно имел такую инфекцию и/или связанное с иммунитетом заболевание.

68. Способ по любому из пп. 65-67, характеризующийся тем, что указанное неврологическое нарушение или неврологическая токсичность представляет собой полирадикулопатию, острую воспалительную демиелинизирующую полирадикулонейропатию (AIDP), синдром Гийена-Барре (GBS), миастению гравис или неврологическое нарушение, которое связано или является ранним признаком полирадикулита, GBS или миастении гравис, например, восходящую потерю чувствительности и/или моторную слабость.

69. CD25-ADC по любому из пп. 1-6 для применения в способе по любому из пп. 1-68.

70. Фармацевтическая композиция, содержащая CD25-ADC по любому из пп. 1-6, необязательно в комбинации с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, для применения в способе по любому из пп. 1-68.

71. Применение CD25-ADC по любому из пп. 1-6 в получении лекарственного средства для применения в способе по любому из пп. 1-68.

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ

SEQ ID NO. 1 (AB12 VH):

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSRYIINWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGVENYA
QKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARKDWFYWGQGLTVTVSSASTKGP
SVFPLA

SEQ ID NO. 2 (AB12 VL):

EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRF
SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFP

SEQ ID NO. 3 (VH CDR1):

RYIIN

SEQ ID NO. 4 (VH CDR2):

RIIPILGVENYAQKFQG

SEQ ID NO. 5 (VH CDR3):

KDWFYD

SEQ ID NO. 6 (VL CDR1):

RASQSVSSYLA

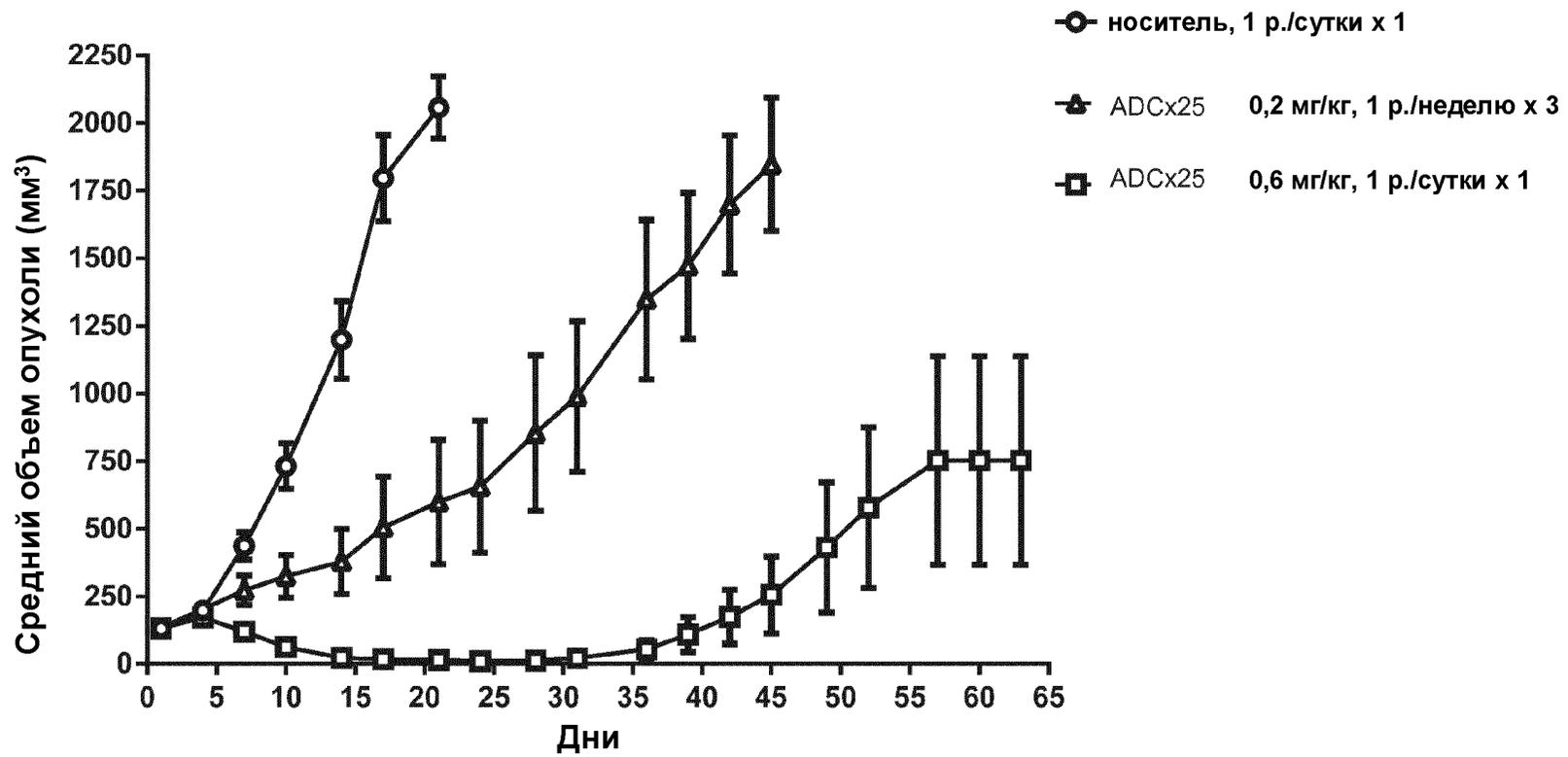
SEQ ID NO. 7 (VL CDR2):

GASSRAT

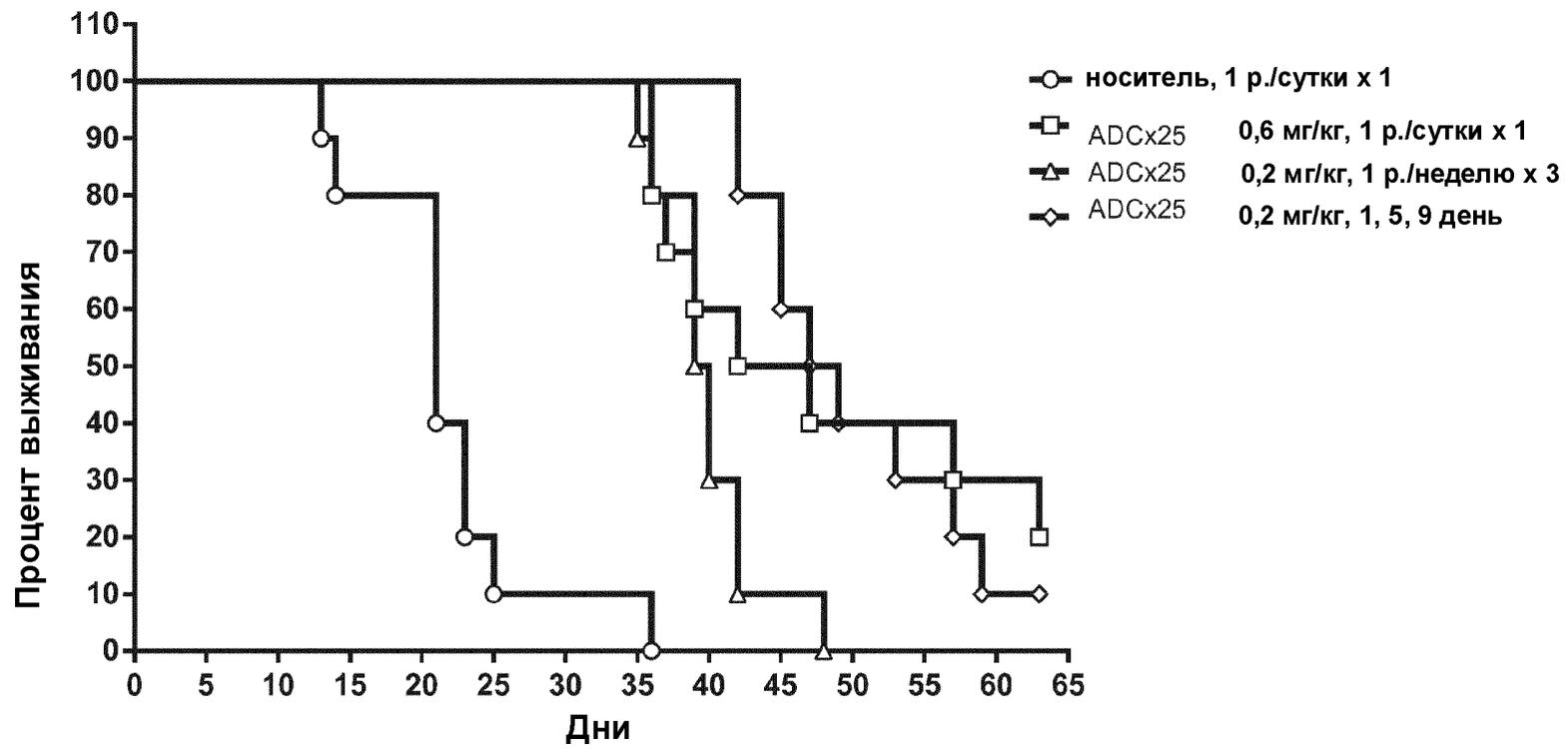
SEQ ID NO. 8 (VL CDR3):

QQYGSSPLT

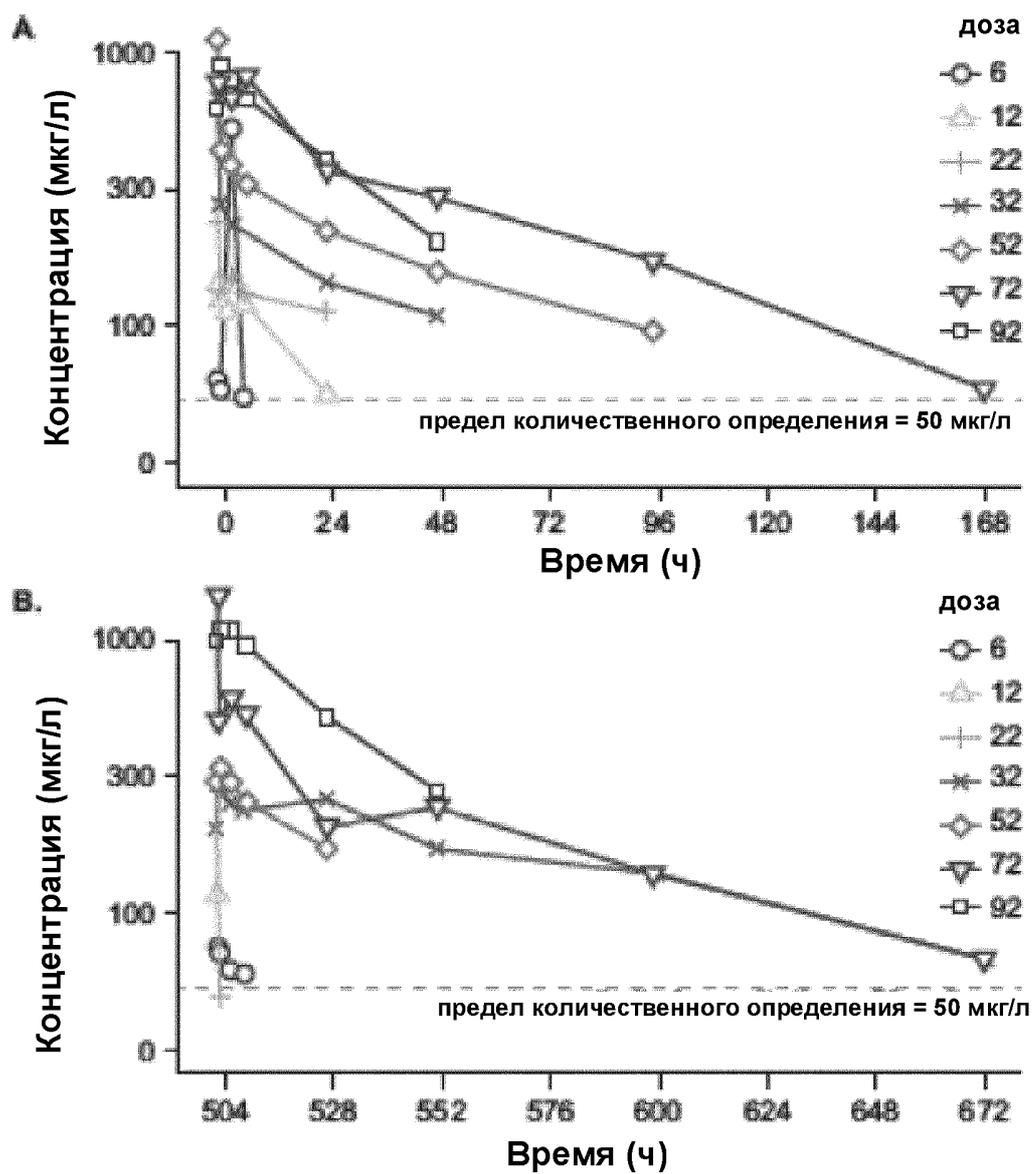
Фигура 1



Фигура 2



Фигура 3



Фигура 4