

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202193069** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.05.30

(22) Дата подачи заявки
2020.06.08

(51) Int. Cl. *A61K 47/68* (2017.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/635 (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)
A61K 38/15 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/24 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

(54) КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ КОНЬЮГАТ АНТИТЕЛА К CD25 С ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ И ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ АГЕНТ

(31) 1908227.0; 1908231.2; 1908232.0

(32) 2019.06.10

(33) GB

(86) PCT/EP2020/065879

(87) WO 2020/249527 2020.12.17

(71) Заявитель:
АДС ТЕРАПЬЮТИКС СА (CH);
МЕДИМЬЮН ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:
Заммарчи Франческа (GB), Бертони
Франческо (CH)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Изобретение относится к вариантам комбинированной терапии для лечения патологических состояний, таких как рак. В частности, данное изобретение относится к вариантам комбинированной терапии, включающим лечение с помощью конъюгата антитела к CD25 с лекарственным средством (анти-CD25 ADC) и анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента.

A1

202193069

202193069

A1

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ КОНЬЮГАТ АНТИТЕЛА К CD25 С ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ И ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ АГЕНТ

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка заявляет приоритет по следующим трем заявкам: (1) заявке Великобритании GB1908227.0, поданной 10 июня 2019 г.; (2) заявке Великобритании GB1908231.2, поданной 10 июня 2019 г., и (3) заявке Великобритании GB1908232.0, поданной 10 июня 2019 г.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Данное изобретение относится к вариантам комбинированной терапии для лечения патологических состояний, таких как рак. В частности, данное изобретение относится к вариантам комбинированной терапии, включающим лечение конъюгатом антитела к CD25 с лекарственным средством (анти-CD25 ADC) и анти-BCL-2 агентом, ингибитором mTOR или вторичным агентом.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Терапия антителами

Терапия антителами была разработана для целенаправленного лечения субъектов, имеющих рак, иммунологические и ангиогенные расстройства (Carter, P. (2006) *Nature Reviews Immunology* 6:343-357). Применение конъюгатов антитела с лекарственным средством (ADC), то есть иммуноконъюгатов, для местной доставки цитотоксических или цитостатических агентов, то есть лекарственных средств для уничтожения или ингибирования опухолевых клеток при лечении рака, нацелено на доставку лекарственного компонента к опухолям и внутриклеточное накопление в них, в то время как системное введение этих неконъюгированных лекарственных средств 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

Трансмембранный белок CD25 I типа присутствует на активированных Т- и В-клетках, некоторых тимоцитах, миелоидных клетках-предшественниках и олигодендроцитах. На активированных Т-клетках он образует гетеродимеры с бета- и гамма-субъединицами (CD122 и CD132), таким образом, составляя рецептор с высокой аффинностью с IL-2. Этот лиганд представляет собой фактор выживания для активированных Т-клеток, поскольку удаление IL-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. Таким образом, злокачественные новообразования, возникающие на этой стадии дифференцировки В-клеток, также могут экспрессировать CD25. Поражения тучных клеток также положительны для CD25, который, таким образом, считается ключевым диагностическим критерием для определения системного мастоцитоза. Сообщается, что в лимфомах Ходжкина CD25 не экспрессируется в клетках Ходжкина/Рида-Штернберга при нодулярной лимфоме Ходжкина с лимфоидным преобладанием

(NLPHL), тогда как тот же тип клеток экспрессирует CD25 на различных уровнях в смешанно-клеточном типе классической лимфомы Ходжкина. Сообщается, что общие уровни экспрессии ниже, чем в инфильтрирующих опухоль лимфоцитах (TIL), что может привести к проблемам с демонстрацией CD25 опухолевых клеток в этих случаях (Levi et al., Merz et al, 1995).

Экспрессия целевого антигена также была зарегистрирована для нескольких подтипов неходжкинских лимфом, происходящих из В- и Т-клеток, например, для В-клеточного хронического лимфатического лейкоза, волосатоклеточного лейкоза, мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы/хронического лимфоцитарного лейкоза, а также для Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых и анапластической крупноклеточной лимфомы.

CD25 может быть локализован на мембране, с некоторой экспрессией, наблюдаемой в цитоплазме. Растворимый CD25 также можно наблюдать вне клеток, например, в сыворотке.

Терапевтическое использование анти-CD25 ADC

Была установлена эффективность конъюгата антитела с лекарственным средством, содержащего антитело к CD25 (анти-CD25-ADC), в лечении, например, рака, см., например, WO2014/057119, WO2016/083468 и WO2016/166341.

Продолжаются исследования, направленные на дальнейшее улучшение эффективности, переносимости и клинического использования анти-CD25 ADC. С этой целью авторы данного изобретения определили демонстрирующие клиническое преимущество варианты комбинированной терапии, при которых анти-CD25 ADC вводят в комбинации по меньшей мере с одним анти-BCL-2 агентом, ингибитором mTOR или вторичным агентом.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Авторы данного изобретения установили, что введение индивидууму комбинации анти-CD25 ADC и анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента приводит к неожиданным клиническим преимуществам. Авторы данного изобретения дополнительно определили, что введение анти-CD25 ADC индивидууму, который либо получал лечение, либо получает лечение с помощью анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента, приводит к синергетическому повышению эффективности лечения.

Соответственно, в первом аспекте данного описания предлагается способ выбора индивидуума, подходящего для лечения с помощью анти-CD25 ADC, при этом указанного индивидуума выбирают для лечения с помощью анти-CD25 ADC, если индивидуум получал лечение или получает лечение с помощью анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента. Индивидуум может быть выбран для лечения, если он невосприимчив к лечению или дальнейшему лечению с помощью анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента.

В другом аспекте данного описания предлагается способ лечения расстройства у индивидуума, при этом указанный способ включает выбор индивидуума, подходящего для лечения посредством способа по

первому аспекту, а затем введение указанному индивидууму эффективного количества анти-CD25 ADC. Способ лечения может дополнительно включать введение анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента в комбинации с анти-CD25 ADC.

В другом аспекте в описании предлагается способ лечения расстройства у индивидуума, при этом указанный способ включает введение индивидууму эффективного количества анти-CD25 ADC и анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента. Индивидуум может быть выбран для лечения в соответствии со способом согласно первому аспекту.

Расстройство может представлять собой пролиферативное заболевание, например, рак, такой как лимфома Ходжкина и неходжкинская лимфома, включая диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (FL), мантийноклеточную лимфому (MCL), хроническую лимфоидную лимфому (CLL), В-клеточную лимфому из клеток красной зоны (MZBL) и лейкозы, такие как волосатоклеточный лейкоз (HCL), вариантная форма волосатоклеточного лейкоза (HCL-v), острый миелоидный лейкоз (AML), анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL) и острый лимфобластный лейкоз (ALL), такой как положительный по филадельфийской хромосоме ALL (Ph+ALL) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ALL (Ph-ALL).

Проллиферативное заболевание может характеризоваться наличием новообразования, содержащего как CD25-положительные, так и CD25-отрицательные клетки.

Проллиферативное заболевание может характеризоваться наличием новообразования, состоящего из CD25-отрицательных неопластических клеток, необязательно, при этом CD25-отрицательные неопластические клетки ассоциированы с CD25-положительными неопластическими клетками, такими как CD25-положительные Т-клетки.

Целевое новообразование или неопластические клетки могут быть всей или частью солидной опухоли.

Следует понимать, что «солидная опухоль» в настоящем документе включает солидные гематологические злокачественные опухоли, такие как лимфомы (лимфома Ходжкина или неходжкинская лимфома), которые более подробно обсуждаются в данном документе. Солидная опухоль может быть распространенной солидной опухолью.

Солидные опухоли могут представлять собой новообразования, включая негематологические злокачественные опухоли, содержащие или состоящие из CD25-положительных неопластических клеток. Солидные опухоли могут представлять собой новообразования, включая негематологические злокачественные опухоли, инфильтрованные CD25-положительными клетками, такими как CD25-положительные Т-клетки; в таких солидных опухолях может отсутствовать экспрессия CD25 (т. е. они содержат или состоят из CD25-отрицательных неопластических клеток).

Например, солидная опухоль может быть опухолью с высокими уровнями инфильтрирующих Т-клеток, таких как инфильтрирующие регуляторные Т-клетки (Treg; Ménétrier-Caux, C., et al., Targ Oncol (2012) 7:15–28; Arce Vargas et al., 2017, Immunity 46, 1–10; Tanaka, A., et al., Cell Res. 2017 Jan;27(1):109-118).

Соответственно, солидная опухоль может представлять собой рак поджелудочной железы, рак молочной железы, колоректальный рак, рак желудка и пищевода, лейкоз и лимфому, меланому, немелкоклеточный рак легкого, рак яичников, гепатоцеллюлярную карциному, почечно-клеточную карциному и рак головы и шеи.

Анти-CD25 ADC может представлять собой ADCX25, описанный в данном документе.

Анти-CD25-ADC может представлять собой ADCT-301.

Анти-BCL-2 агентом может быть венетоклакс (ABT-199), навитоклакс (ABT-263), ABT-737, S55746/BCL201 и облимерсен (G3139). Предпочтительным анти-BCL-2 агентом является венетоклакс (ABT-199).

Ингибитор mTOR может представлять собой эверолимус (RAD001), сиролимус (рапамицин), CCI-779 (темсиролимус), ридафоролимус (AP-23573), NVP-BEZ235 (дактолизиб), BGT226, SF1126, гедатолисиб, омипалисиб, XL765, KU-0063794, олеуропеин агликон, AZD8055, AZD2014, AZD 3147, сапанисертиб (INK128/MLN0128), OSI027, торин 1, торин 2, торкиниб (PP242), WYE687, ETP45658, PF05212384, PF04691502, XL388, eCF309, рапалинк-1 (англ.: Rapalink-1) или рапалинк-2 (англ.: Rapalink-2).

Вторичный агент может представлять собой:

- (a) бендамустин;
- (b) ингибитор фосфоинозитид-3-киназы, такой как копанлисиб, идедалисиб, дувелисиб, тазелисиб, бупарлисиб, альпелисиб, умбралисиб, дактолисиб и воксталисиб;
- (c) ингибитор протеасом, такой как бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб, опрозомид и салиноспирамид А;
- (d) антифолат, такой как пралатрексат, метотрексат, пеметрексед и ралтитрексед; или
- (e) ингибитор HDAC, такой как ромидеписин, вориносат, абексинасат, белиносат (PXD101), LAQ824, панобиносат (LBH589), энтиносат (MS-275), тацедиалин (CI994) и моцетинасат (MGCD0103).

Индивидуум может являться человеком. Индивидуум может иметь рак или было установлено, что он имеет рак. Индивидуум может иметь или было установлено, что он имеет CD25+ рак или CD25+ связанные с опухолью неопухолевые клетки, такие как инфильтрирующие CD25+ Т-клетки.

Анти-CD25 ADC в описанных способах можно вводить перед анти-BCL-2 агентом, ингибитором mTOR или вторичным агентом, одновременно с анти-BCL-2 агентом, ингибитором mTOR или вторичным агентом, или после анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента. Описанные способы могут включать введение индивидууму дополнительного химиотерапевтического агента.

В другом аспекте данного описания предложены анти-CD25 ADC или композиция, содержащая анти-CD25 ADC, для применения в способе лечения, как описано в данном документе.

В одном аспекте данного описания предложены анти-BCL-2 агент, ингибитор mTOR или вторичный агент, или композиция, содержащая анти-BCL-2 агент, ингибитор mTOR или вторичный агент для применения в

способе лечения, как описано в данном документе.

В дополнительном аспекте данного описания предложено применение анти-CD25 ADC или анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента при производстве лекарственного средства для лечения расстройства у индивидуума, при этом указанное лечение включает способ лечения, как описано в данном документе.

В другом аспекте данного описания предложена первая композиция, содержащая анти-CD25 ADC, для применения в способе лечения расстройства у индивидуума, в котором лечение включает введение первой композиции в комбинации со второй композицией, содержащей анти-BCL-2 агент, ингибитор mTOR или вторичный агент.

В этом аспекте также предложена первая композиция, содержащая анти-BCL-2 агент, ингибитор mTOR или вторичный агент для применения в способе лечения расстройства у индивидуума, при этом указанное лечение включает введение первой композиции в комбинации со второй композицией, содержащей анти-CD25 ADC.

Указанное расстройство может представлять собой пролиферативное заболевание, например, рак, такой как неходжкинская лимфома, включая диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (FL), мантийноклеточную лимфому (MCL), хроническую лимфоидную лимфому (CLL) и В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны (MZBL), и лейкозы, такие как волосатоклеточный лейкоз (HCL), вариантная форма волосатоклеточного лейкоза (HCL-v), анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL), и острый лимфобластный лейкоз (ALL), например, положительный по филадельфийской хромосоме ALL (Ph+ALL) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ALL (Ph-ALL).

Анти-CD25 ADC может представлять собой ADCX25, описанный в данном документе.

Анти-CD25-ADC может представлять собой ADCT-301.

Анти-BCL-2 агентом может быть венетоклакс (ABT-199), навитоклакс (ABT-263), ABT-737, S55746/BCL201 и облимерсен (G3139). Предпочтительным анти-BCL-2 агентом является венетоклакс (ABT-199).

Ингибитор mTOR может представлять собой эверолимус (RAD001), сиролимус (рапамицин), CCI-779 (темсиролимус), ридафоролимус (AP-23573), NVP-BEZ235 (дактолизиб), BGT226, SF1126, гедатолисиб, омипалисиб, XL765, KU-0063794, олеуропеин агликон, AZD8055, AZD2014, AZD 3147, сапанисертиб (INK128/MLN0128), OSI027, торин 1, торин 2, торкиниб (PP242), WYE687, ETP45658, PF05212384, PF04691502, XL388, eCF309, рапалинк-1 или рапалинк-2.

Вторичный агент может представлять собой:

(а) бендамустин;

- (b) ингибитор фосфоинозитид-3-киназы, такой как копанлисиб, иделалисиб, дувелисиб, тазелисиб, бупарлисиб, альпелисиб, умбралисиб, дактолисиб и воксталисиб;
- (c) ингибитор протеасом, такой как бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб, опрозомиб и салиноспирамид А;
- (d) антифолат, такой как пралатрексат, метотрексат, пеметрексед и ралтитрексед; или
- (e) ингибитор HDAC, такой как ромидеписин, вориностат, абексинонат, белинонат (PXD101), LAQ824, панобинонат (LBH589), энтинонат (MS-275), тацединалин (CI994) и моцетинонат (MGCD0103).

Индивидуум может являться человеком. Индивидуум может иметь рак или было установлено, что он имеет рак. Индивидуум может иметь или было установлено, что он имеет CD25+ рак или CD25+ связанные с опухолью неопухолевые клетки, такие как инфильтрирующие CD25+ Т-клетки.

Первую композицию можно вводить перед второй композицией, одновременно со второй композицией или после второй композиции. Лечение может включать введение индивидууму дополнительного химиотерапевтического агента.

В дополнительном аспекте данного изобретения предложено применение анти-CD25 ADC при производстве лекарственного средства для лечения расстройства у индивидуума, при этом лекарственное средство содержит анти-CD25 ADC, и при этом лечение включает введение лекарственного средства в комбинации с композицией, содержащей анти-BCL-2 агент, ингибитор mTOR или вторичный агент.

В этом аспекте также предложено применение анти-BCL-2 агента при производстве лекарственного средства для лечения расстройства у индивидуума, причем лекарственное средство включает анти-BCL-2 агент, ингибитор mTOR или вторичный агент и причем лечение включает введение лекарственного средства в комбинации с композицией, содержащей анти-CD25 ADC.

Расстройство может представлять собой пролиферативное заболевание, например, рак, такой как лимфома Ходжкина и неходжкинская лимфома, включая диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (FL), мантийноклеточную лимфому (MCL), хроническую лимфоидную лимфому (CLL), В-клеточную лимфому из клеток краевой зоны (MZBL) и лейкозы, такие как волосатоклеточный лейкоз (HCL), вариантная форма волосатоклеточного лейкоза (HCL-v), острый миелоидный лейкоз (AML), анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL) и острый лимфобластный лейкоз (ALL), такой как положительный по филадельфийской хромосоме ALL (Ph+ALL) или негативный по филадельфийской хромосоме ALL (Ph-ALL).

Проллиферативное заболевание может характеризоваться наличием новообразования, содержащего как CD25-положительные, так и CD25-отрицательные клетки.

Проллиферативное заболевание может характеризоваться наличием новообразования, состоящего из CD25-отрицательных неопластических клеток, необязательно, при этом CD25-отрицательные неопластические

клетки ассоциированы с CD25-положительными ненеопластическими клетками, такими как CD25-положительные Т-клетки.

Целевое новообразование или неопластические клетки могут быть всей или частью солидной опухоли.

Следует понимать, что «солидная опухоль» в настоящем документе включает солидные гематологические злокачественные опухоли, такие как лимфомы (лимфома Ходжкина или неходжкинская лимфома), которые более подробно обсуждаются в данном документе. Солидная опухоль может быть распространенной солидной опухолью.

Солидные опухоли могут представлять собой новообразования, включая негематологические злокачественные опухоли, содержащие или состоящие из CD25-положительных неопластических клеток. Солидные опухоли могут представлять собой новообразования, включая негематологические злокачественные опухоли, инфильтрованные CD25-положительными клетками, такими как CD25-положительные Т-клетки; в таких солидных опухолях может отсутствовать экспрессия CD25 (т. е. они содержат или состоят из CD25-отрицательных неопластических клеток).

Например, солидная опухоль может быть опухолью с высокими уровнями инфильтрирующих Т-клеток, таких как инфильтрирующие регуляторные Т-клетки (Treg; Ménétrier-Caux, C., et al., Targ Oncol (2012) 7:15–28; Arce Vargas et al., 2017, Immunity 46, 1–10; Tanaka, A., et al., Cell Res. 2017 Jan;27(1):109-118). Соответственно, солидная опухоль может представлять собой рак поджелудочной железы, рак молочной железы, колоректальный рак, рак желудка и пищевода, лейкоз и лимфому, меланому, немелкоклеточный рак легкого, рак яичников, гепатоцеллюлярную карциному, почечно-клеточную карциному и рак головы и шеи.

Анти-CD25 ADC может представлять собой ADCX25, описанный в данном документе.

Анти-CD25-ADC может представлять собой ADCT-301.

Анти-BCL-2 агентом может быть венетоклакс (ABT-199), навитоклакс (ABT-263), ABT-737, S55746/BCL201 и облиммерсен (G3139). Предпочтительным анти-BCL-2 агентом является венетоклакс (ABT-199).

Ингибитор mTOR может представлять собой эверолимус (RAD001), сиролимус (рапамицин), CCI-779 (темсиролимус), ридафоролимус (AP-23573), NVP-BEZ235 (дактолизиб), BGT226, SF1126, гедатолисиб, омипалисиб, XL765, KU-0063794, олеуропеин агликон, AZD8055, AZD2014, AZD 3147, сапанисертиб (INK128/MLN0128), OSI027, торин 1, торин 2, торкиниб (PP242), WYE687, ETP45658, PF05212384, PF04691502, XL388, eCF309, рапалинк-1 или рапалинк-2.

Вторичный агент может представлять собой:

- (a) бендамустин;
- (b) ингибитор фосфоинозитид-3-киназы, такой как копанлисиб, иделалисиб, дувелисиб, тазелисиб, бупарлисиб, альпелисиб, умбралисиб, дактолизиб и воксталисиб;
- (c) ингибитор протеасом, такой как бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб, опрозомиб и

салиноспирамид А;

- (d) антифолат, такой как пралатрексат, метотрексат, пеметрексед и ралтитрексед; или
- (e) ингибитор HDAC, такой как ромидепсин, вориностат, абексинонат, белинонат (PXD101), LAQ824, панобинонат (LBH589), энтинонат (MS-275), тацедиалин (CI994) и моцетинонат (MGCD0103).

Индивидуум может являться человеком. Индивидуум может иметь рак или было установлено, что он имеет рак. Индивидуум может иметь или было установлено, что он имеет CD25+ рак или CD25+ связанные с опухолью неопухолевые клетки, такие как инфильтрирующие CD25+ Т-клетки.

Лекарственное средство может быть введено до композиции, одновременно с композицией или после композиции. Лечение может включать введение индивидууму дополнительного химиотерапевтического агента.

В другом аспекте данного изобретения предложен набор, содержащий:

первое лекарственное средство, содержащее анти-CD25 ADC;

листок-вкладыш, содержащий инструкции по введению первого лекарственного средства в соответствии со способом лечения, описанным в данном документе. Набор может дополнительно содержать второе лекарственное средство, содержащее анти-BCL-2 агент, ингибитор mTOR или вторичный агент.

В другом аспекте данного изобретения предложен набор, содержащий:

первое лекарственное средство, содержащее анти-CD25 ADC, ингибитор mTOR или вторичный агент;

второе лекарственное средство, содержащее анти-BCL-2 агент, ингибитор mTOR или вторичный агент и, необязательно,

листок-вкладыш, содержащий инструкции по введению первого лекарственного средства индивидууму в комбинации со вторым лекарственным средством для лечения расстройства.

В этом аспекте также предложен набор, содержащий лекарственное средство, содержащее анти-CD25 ADC, и листок-вкладыш, содержащий инструкции по введению лекарственного средства индивидууму в комбинации с композицией, содержащей анти-BCL-2 агент, ингибитор mTOR или вторичный агент для лечения расстройства.

Кроме того, в этом аспекте предложен набор, содержащий лекарственное средство, содержащее анти-BCL-2 агент, ингибитор mTOR или вторичный агент, и листок-вкладыш, содержащий инструкции по введению лекарственного средства индивидууму в комбинации с композицией, содержащей анти-CD25 ADC, для лечения расстройства.

Расстройство может представлять собой пролиферативное заболевание, например, рак, такой как лимфома Ходжкина и неходжкинская лимфома, включая диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL),

фолликулярную лимфому (FL), мантийноклеточную лимфому (MCL), хроническую лимфоидную лимфому (CLL), В-клеточную лимфому из клеток краевой зоны (MZBL) и лейкозы, такие как волосатоклеточный лейкоз (HCL), вариантная форма волосатоклеточного лейкоза (HCL-v), острый миелоидный лейкоз (AML), анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL) и острый лимфобластный лейкоз (ALL), такой как положительный по филадельфийской хромосоме ALL (Ph+ALL) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ALL (Ph-ALL).

Пролиферативное заболевание может характеризоваться наличием новообразования, содержащего как CD25-положительные, так и CD25-отрицательные клетки.

Пролиферативное заболевание может характеризоваться наличием новообразования, состоящего из CD25-отрицательных неопластических клеток, необязательно, при этом CD25-отрицательные неопластические клетки ассоциированы с CD25-положительными неопластическими клетками, такими как CD25-положительные Т-клетки.

Целевое новообразование или неопластические клетки могут быть всей или частью солидной опухоли.

Следует понимать, что «солидная опухоль» в настоящем документе включает солидные гематологические злокачественные опухоли, такие как лимфомы (лимфома Ходжкина или неходжкинская лимфома), которые более подробно обсуждаются в данном документе. Солидная опухоль может быть распространенной солидной опухолью.

Солидные опухоли могут представлять собой новообразования, включая негематологические злокачественные опухоли, содержащие или состоящие из CD25-положительных неопластических клеток. Солидные опухоли могут представлять собой новообразования, включая негематологические злокачественные опухоли, инфильтрованные CD25-положительными клетками, такими как CD25-положительные Т-клетки; в таких солидных опухолях может отсутствовать экспрессия CD25 (т. е. они содержат или состоят из CD25-отрицательных неопластических клеток).

Например, солидная опухоль может быть опухолью с высокими уровнями инфильтрирующих Т-клеток, таких как инфильтрирующие регуляторные Т-клетки (Treg; Ménétrier-Caux, C., et al., Targ Oncol (2012) 7:15–28; Arce Vargas et al., 2017, Immunity 46, 1–10; Tanaka, A., et al., Cell Res. 2017 Jan;27(1):109-118). Соответственно, солидная опухоль может представлять собой рак поджелудочной железы, рак молочной железы, колоректальный рак, рак желудка и пищевода, лейкоз и лимфому, меланому, немелкоклеточный рак легкого, рак яичников, гепатоцеллюлярную карциному, почечно-клеточную карциному и рак головы и шеи.

Анти-CD25 ADC может представлять собой ADCX25, описанный в данном документе.

Анти-CD25-ADC может представлять собой ADCT-301.

Анти-BCL-2 агентом может быть венетоклак (ABT-199), навитоклак (ABT-263), ABT-737, S55746/BCL201 и облимерсен (G3139). Предпочтительным анти-BCL-2 агентом является венетоклак (ABT-199).

Ингибитор mTOR может представлять собой эверолимус (RAD001), сиролимус (рапамицин), CCI-779 (темсиролимус), ридафоролимус (AP-23573), NVP-BEZ235 (дактолизиб), BGT226, SF1126, гедатолисиб, омипалисиб, XL765, KU-0063794, олеуропеин агликон, AZD8055, AZD2014, AZD 3147, сапанисертиб (INK128/MLN0128), OSI027, торин 1, торин 2, торкиниб (PP242), WYE687, ETP45658, PF05212384, PF04691502, XL388, eCF309, рапалинк-1 или рапалинк-2.

Вторичный агент может представлять собой:

- (a) бендамустин;
- (b) ингибитор фосфоинозитид-3-киназы, такой как копанлисиб, иделалисиб, дувелисиб, тазелисиб, бупарлисиб, альпелисиб, умбралисиб, дактолизиб и воксталисиб;
- (c) ингибитор протеасом, такой как бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб, опрозомиб и салиноспирамид А;
- (d) антифолат, такой как пралатрексат, метотрексат, пеметрексед и ралтитрексед; или
- (e) ингибитор HDAC, такой как ромидеписин, воринонестат, абексинастат, белинонестат (PXD101), LAQ824, панобинионестат (LBH589), энтинестат (MS-275), тацединалин (CI994) и моцетинестат (MGCD0103).

Индивидуум может являться человеком. Индивидуум может иметь рак или было установлено, что он имеет рак. Индивидуум может иметь или было установлено, что он имеет CD25+ рак или CD25+ связанные с опухолью неопухолевые клетки, такие как инфильтрирующие CD25+ Т-клетки.

Лекарственное средство или композиция, содержащая анти-CD25 ADC, может быть введена перед лекарственным средством или композицией, содержащей анти-BCL-2 агент, ингибитор mTOR или вторичный агент, одновременно с лекарственным средством или композицией, содержащей анти-BCL-2 агент, ингибитор mTOR или вторичный агент, или после лекарственного средства или композиции, содержащей анти-BCL-2 агент, ингибитор mTOR или вторичный агент. Лечение может включать введение индивидууму дополнительного химиотерапевтического агента.

В еще одном дополнительном аспекте в данном изобретении предложена композиция, содержащая анти-CD25 ADC и анти-BCL-2 агент, ингибитор mTOR или вторичный агент.

В этом аспекте в данном изобретении также предложен способ лечения расстройства у индивидуума, причем способ включает введение индивидууму эффективного количества композиции, содержащей анти-CD25 ADC и анти-BCL-2 агент, ингибитор mTOR или вторичный агент.

В этом аспекте в данном изобретении также предложена композиция, содержащая анти-CD25 ADC и анти-BCL-2 агент, ингибитор mTOR или вторичный агент для применения в способе лечения расстройства у индивидуума.

В этом аспекте в данном изобретении также предложено применение композиции, содержащей анти-CD25 ADC и анти-BCL-2 агент, ингибитор mTOR или вторичный агент при производстве лекарственного средства для лечения расстройства у индивидуума.

В этом аспекте в данном изобретении также предложен набор, содержащий композицию, содержащую анти-CD25 ADC и анти-BCL-2 агент, ингибитор mTOR или вторичный агент, и набор инструкций по введению лекарственного средства индивидууму для лечения расстройства.

Расстройство может представлять собой пролиферативное заболевание, например, рак, такой как лимфома Ходжкина и неходжкинская лимфома, включая диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (FL), мантийноклеточную лимфому (MCL), хроническую лимфоидную лимфому (CLL), В-клеточную лимфому из клеток краевой зоны (MZBL) и лейкозы, такие как волосатоклеточный лейкоз (HCL), вариантная форма волосатоклеточного лейкоза (HCL-v), острый миелоидный лейкоз (AML), анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL) и острый лимфобластный лейкоз (ALL), такой как положительный по филадельфийской хромосоме ALL (Ph+ALL) или негативный по филадельфийской хромосоме ALL (Ph-ALL).

Пролиферативное заболевание может характеризоваться наличием новообразования, содержащего как CD25-положительные, так и CD25-отрицательные клетки.

Пролиферативное заболевание может характеризоваться наличием новообразования, состоящего из CD25-отрицательных неопластических клеток, необязательно, при этом CD25-отрицательные неопластические клетки ассоциированы с CD25-положительными ненеопластическими клетками, такими как CD25-положительные Т-клетки.

Целевое новообразование или неопластические клетки могут быть всей или частью солидной опухоли.

Следует понимать, что «солидная опухоль» в настоящем документе включает солидные гематологические злокачественные опухоли, такие как лимфомы (лимфома Ходжкина или неходжкинская лимфома), которые более подробно обсуждаются в данном документе.

Солидные опухоли могут представлять собой новообразования, включая негематологические злокачественные опухоли, содержащие или состоящие из CD25-положительных неопластических клеток. Солидные опухоли могут представлять собой новообразования, включая негематологические злокачественные опухоли, инфильтрованные CD25-положительными клетками, такими как CD25-положительные Т-клетки; в таких солидных опухолях может отсутствовать экспрессия CD25 (т. е. они содержат или состоят из CD25-отрицательных неопластических клеток).

Например, солидная опухоль может быть опухолью с высокими уровнями инфильтрирующих Т-клеток, таких как инфильтрирующие регуляторные Т-клетки (Treg; Ménétrier-Caux, C., et al., Targ Oncol (2012) 7:15–28; Arce Vargas et al., 2017, Immunity 46, 1–10; Tanaka, A., et al., Cell Res. 2017 Jan;27(1):109-118). Соответственно, солидная опухоль может представлять собой рак поджелудочной железы, рак молочной

железы, колоректальный рак, рак желудка и пищевода, лейкоз и лимфому, меланому, немелкоклеточный рак легкого, рак яичников, гепатоцеллюлярную карциному, почечно-клеточную карциному и рак головы и шеи.

Анти-CD25 ADC может представлять собой ADCX25, описанный в данном документе.

Анти-CD25-ADC может представлять собой ADCT-301.

Анти-BCL-2 агентом может быть венетоклакс (ABT-199), навитоклакс (ABT-263), ABT-737, S55746/BCL201 и облимерсен (G3139). Предпочтительным анти-BCL-2 агентом является венетоклакс (ABT-199).

Ингибитор mTOR может представлять собой эверолимус (RAD001), сиролимус (рапамицин), CCI-779 (темсиролимус), ридафоролимус (AP-23573), NVP-BEZ235 (дактолизиб), BGT226, SF1126, гедатолисиб, омипалисиб, XL765, KU-0063794, олеуропеин агликон, AZD8055, AZD2014, AZD 3147, сапанисертиб (INK128/MLN0128), OSI027, торин 1, торин 2, торкиниб (PP242), WYE687, ETP45658, PF05212384, PF04691502, XL388, eCF309, рапалинк-1 или рапалинк-2.

Вторичный агент может представлять собой:

- (a) бендамустин;
- (b) ингибитор фосфоинозитид-3-киназы, такой как копанлисиб, иделалисиб, дувелисиб, тазелисиб, бупарлисиб, альпелисиб, умбралисиб, дактолизиб и воксталисиб;
- (c) ингибитор протеасом, такой как бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб, опророзомиб и салиноспирамид А;
- (d) антифолат, такой как пралатрексат, метотрексат, пеметрексед и ралтитрексед; или
- (e) ингибитор HDAC, такой как ромидеписин, вориносат, абексинасат, белиносат (PXD101), LAQ824, панобиносат (LBH589), энтиносат (MS-275), тацединалин (CI994) и моцетиносат (MGCD0103).

Индивидуум может являться человеком. Индивидуум может иметь рак или было установлено, что он имеет рак. Индивидуум может иметь или было установлено, что он имеет CD25+ рак или CD25+ связанные с опухолью неопухолевые клетки, такие как инфильтрирующие CD25+ Т-клетки.

Лечение может включать введение индивидууму дополнительного химиотерапевтического агента.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Конъюгаты антитела с лекарственным средством (ADC)

Данное изобретение относится к улучшенной эффективности комбинаций ADC и анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента.

ADC может доставлять лекарственное средство в целевое место. Целевое место предпочтительно представляет собой популяцию пролиферативных клеток. Антитело представляет собой антитело к

антигену, присутствующему в популяции пролиферативных клеток. В одном аспекте антиген отсутствует или присутствует на пониженном уровне в популяции непродлиферативных клеток по сравнению с количеством антигена, присутствующим в популяции пролиферативных клеток, например, в популяции опухолевых клеток.

ADC может содержать линкер, который может расщепляться, чтобы высвободить лекарственное средство в целевом месте. Лекарственное средство может представлять собой соединение, выбранное из RelA, RelB, RelC, RelD или RelE. Таким образом, конъюгат можно использовать для выборочной доставки соединения RelA, RelB, Rel C, RelD или RelE в целевое место.

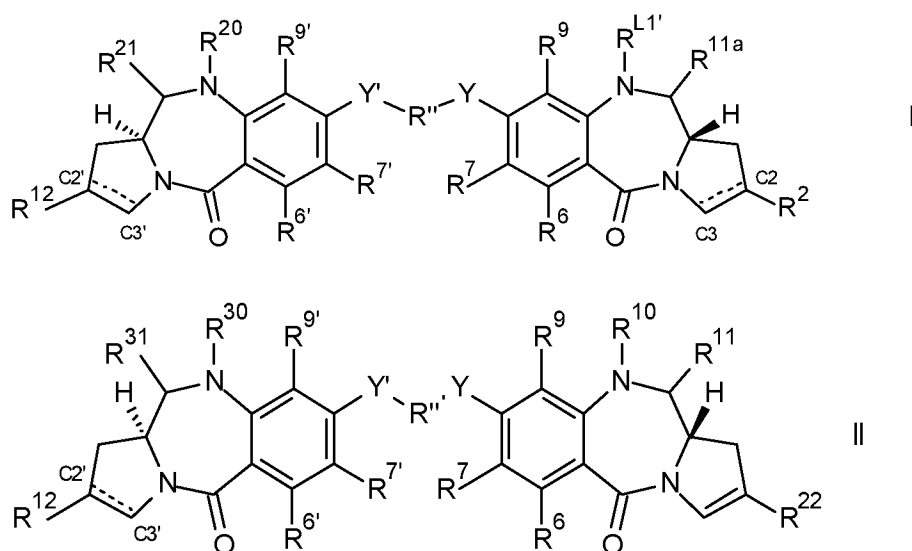
Линкер может быть расщеплен ферментом, присутствующим в целевом месте.

Данное изобретение, в частности, относится к лечению при помощи анти-CD25 ADC, описанного в WO2014/057119 и как описано в данном документе.

анти-CD25 ADC

Термин «CD25-ADC», в контексте настоящего изобретения, относится к ADC, в котором компонент антитела представляет собой антитело к CD25. Термин «PBD-ADC» относится к ADC, в котором лекарственный компонент представляет собой пирролобензодиазепиновый (PBD) «активный цитотоксический агент». Термин «анти-CD25-ADC» относится к ADC, в котором компонент антитела представляет собой антитело к CD25, а компонент лекарственного средства представляет собой PBD «активный цитотоксический агент».

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



где:

L представляет собой антитело (Ab - англ.: antibody), которое представляет собой антитело, которое связывается с CD25;

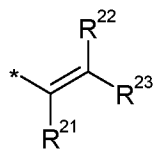
когда между C2' и C3' присутствует двойная связь, R¹² выбран из группы, состоящей из:

(ia) C₅₋₁₀ арильной группы, необязательно замещенной одним или более заместителями, выбранными из

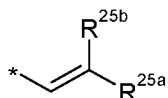
группы, включающей: галоген, нитро, циано, простой эфир, карбокси, сложный эфир, C₁₋₇ алкил, C₃₋₇ гетероцикл и бис-окси-C₁₋₃ алкилен;

(ib) C₁₋₅ насыщенного алифатического алкила;

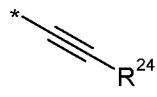
(ic) C₃₋₆ насыщенного циклоалкила;



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

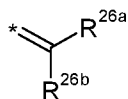


(ie) , причем один из R^{25a} и R^{25b} представляет собой H, а другой выбран из: фенила, причем фенил необязательно замещен группой, выбранной из галогена, метила, метокси, пиридила; и тиофенила; и



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

где 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, где 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 алкильной, C₃₋₂₀ гетероциклической и C₅₋₂₀ арильной групп;

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

R'' представляет собой C₃₋₁₂ алкильную группу, цепь которой может прерываться одним или более гетероатомами, например, O, S, NR^{N2} (где R^{N2} представляет собой H или C₁₋₄ алкил), и/или ароматические кольца, например, бензол или пиридин;

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 SO_zM, где z равно 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 блокирующую группу;

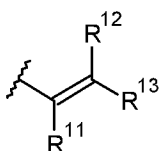
R²¹ выбран из OH, OR^A и SO_zM;

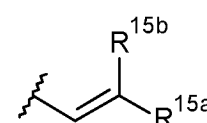
где между C2 и C3 присутствует двойная связь, R² выбран из группы, состоящей из:

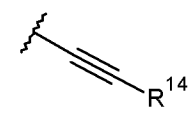
(ia) C₅₋₁₀ арильной группы, необязательно замещенной одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей: галоген, нитро, циано, простой эфир, карбокси, сложный эфир, C₁₋₇ алкил, C₃₋₇ гетероцикл и бис-окси-C₁₋₃ алкилен;

(ib) C₁₋₅ насыщенного алифатического алкила;

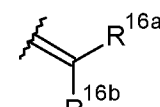
(ic) C₃₋₆ насыщенного циклоалкила;

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

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

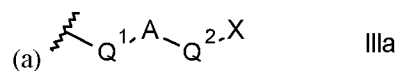
(if) , где R¹⁴ выбран из: H; C₁₋₃ насыщенного алкила; C₂₋₃ алкенила; C₂₋₃ алкинила; циклопропила; фенила, который необязательно замещен группой, выбранной из галогена, метила, метокси, пиридила; и тиофенила;

где 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, где один из R^{16a} и R^{16b} представляет собой H, другой выбран из нитрила и C₁₋₄ алкилового сложного эфира;

[Формула II]

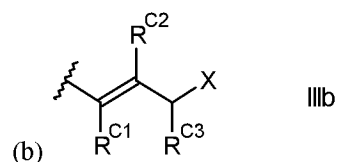
R²² имеет формулу IIIa, формулу IIIb или формулу IIIc:



где A представляет собой C₅₋₇ арильную группу и одно из двух

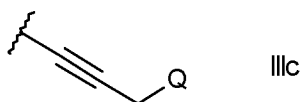
(i) Q¹ представляет собой одинарную связь, и Q² выбран из одинарной связи и -Z-(CH₂)_n-, где Z выбран из одинарной связи, O, S и NH, и n равно от 1 до 3; или

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



где;

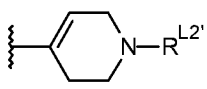
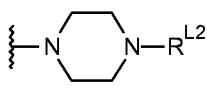
R^{C1} , R^{C2} и R^{C3} независимо выбраны из H и незамещенного C_{1-2} алкила;



(с)

где 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: $O-R^{L2'}$, $S-R^{L2'}$, $CO_2-R^{L2'}$, $CO-R^{L2'}$, $NH-C(=O)-R^{L2'}$, $NHNH-R^{L2'}$, $CONHNH-$

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

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

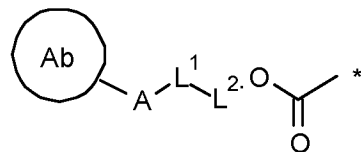
R^{10} и R^{11} либо вместе образуют двойную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны, либо;

R^{10} представляет собой H и 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 и R^{31} выбран из OH, OR^A и SO_zM .

В некоторых вариантах осуществления $L-R^{L1'}$ или $L-R^{L2'}$ представляет собой группу:

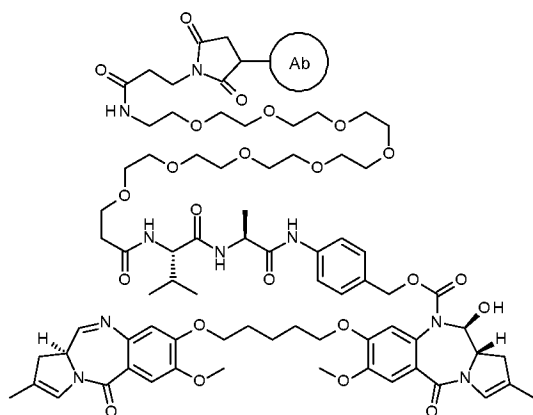


где звездочка указывает на точку присоединения к PBD, Ab представляет собой антитело, L^1 представляет собой расщепляемый линкер, A представляет собой соединяющую группу, соединяющую L^1 с антителом, L^2 представляет собой ковалентную связь или вместе с $-OC(=O)-$ образует саморасщепляющийся линкер.

В некоторых из этих вариантов осуществления L^1 расщепляется ферментом.

Ранее было показано, что такие ADC применимы при лечении рака, экспрессирующего CD25 (см., например, WO2014/057119, которая полностью включена в данный документ посредством ссылки).

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



, где Ab представляет собой CD25 антитело, и 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.

В некоторых аспектах компонент анти-CD25-ADC 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. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит домен VH, имеющий последовательность согласно 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. В некоторых вариантах осуществления антитело дополнительно содержит домен VL, имеющий последовательность согласно SEQ ID NO. 2.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит домен VH и домен VL, причем домены VH и VL имеют последовательности SEQ ID NO. 1, спаренные с SEQ ID NO. 2.

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

В предпочтительных вариантах осуществления 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.

В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG1, предпочтительно IgG1,κ.

В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело AB12, описанное в WO 2004/045512 (Genmab A/S).

В одном аспекте антитело представляет собой описанное в данном документе антитело, которое было модифицировано (или дополнительно модифицировано), как описано ниже. В некоторых вариантах осуществления, антитело представляет собой гуманизированное, деиммунизированное антитело или версию антитела с измененной поверхностью, описанного в данном документе.

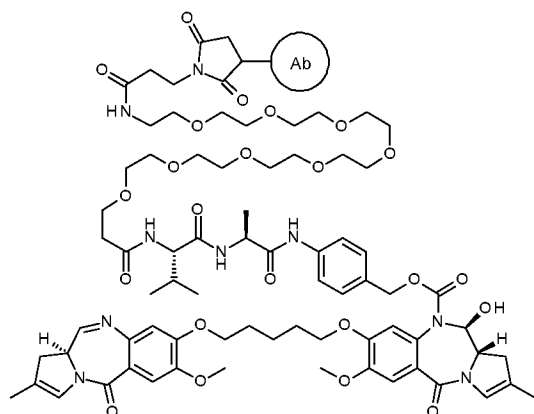
Предпочтительным анти-CD25-ADC для использования с аспектами настоящего раскрытия является ADCX25, как описано в настоящем документе ниже.

Другим предпочтительным анти-CD25-ADC для использования с аспектами данного описания является ADCT-301.

ADCx25

ADCx25 представляет собой конъюгат антитела с лекарственным средством, состоящий из человеческого антитела против человеческого CD25, присоединенного к пирролобензодиазепиновому (PBD) «активному цитотоксическому агенту» через расщепляемый линкер. Механизм действия ADCX25 зависит от связывания CD25. Антитело, специфическое к CD25, нацеливает конъюгат антитела с лекарственным средством (ADC) на клетки, экспрессирующие CD25. После связывания ADC интернализуется и транспортируется в лизосому, где чувствительный к протеазе линкер расщепляется, и свободный димер PBD высвобождается внутри целевой клетки. Высвобожденный димер PBD ингибирует транскрипцию избирательным образом за счет прямого ингибирования РНК-полимеразы или ингибирования взаимодействия связанных факторов транскрипции. Димер PBD образует ковалентные поперечные связи, которые не искажают двойную спираль ДНК и не распознаются факторами эксцизиэкцизионной репарации нуклеотидов, обеспечивая более длительный эффективный период (Hartley 2011).

Он имеет химическую структуру:



Ab представляет собой антитело AB12 (полностью человеческое моноклональное антитело IgG1, K с последовательностями VH и VL SEQ ID NO. 1 и SEQ ID NO. 2, соответственно, также известное как HuMax-TAC). Он синтезируется, как описано в WO 2014/057119 (Конъюгат AB12-E), и, как правило, имеет DAR (соотношение между лекарственным средством и антителом), составляющее 2,0 +/- 0,3.

Связывание CD25

Используемый в данном документе термин «первый целевой белок» (FTP) предпочтительно представляет собой CD25.

Используемый в данном документе термин «связывает CD25» означает, что антитело связывает CD25 с более высокой аффинностью, чем неспецифический партнер, такой как бычий сывороточный альбумин (BSA, номер доступа в Genbank CAA76847, версия № CAA76847.1 GI:3336842, дата обновления записи: 7 января 2011 г., 14:30). В некоторых вариантах осуществления антитело связывает CD25 с константой ассоциации (K_a) в по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 10, 20, 50, 100, 200, 500, 1000, 2000, 5000, 10^4 , 10^5 или 10^6 раз большей, чем константа ассоциации антитела для BSA при измерении в физиологических условиях. Антитела согласно описанию могут связывать CD25 с высокой аффинностью. Например, в некоторых вариантах осуществления антитело может связывать CD25 с K_D равной или менее около 10^{-6} М, например, равной или менее одному из 1×10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} , 10^{-12} , 10^{-13} или 10^{-14} .

В некоторых вариантах осуществления полипептид CD25 соответствует номеру доступа в Genbank NP_000408, версия № NP_000408.1 GI:4557667, дата обновления записи: 9 сентября 2012 г., 16:59. В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота, кодирующая полипептид CD25, соответствует номеру доступа Genbank NM_000417, версия № NM_000417.2 GI:269973860, дата обновления записи: 9 сентября 2012 г., 16:59. В некоторых вариантах осуществления, полипептид CD25 соответствует номеру доступа Uniprot/Swiss-Prot P01589.

Анти-BCL-2 агенты

Подходящие анти-BCL-2 агенты включают венетоклакс (ABT-199), навитоклакс (ABT-263), ABT-737, S55746/BCL201 и облиммерсен (G3139). Предпочтительным анти-BCL-2 агентом является венетоклакс (ABT-199).

BCL-2 локализован на внешней мембране митохондрий, где он играет важную роль в обеспечении выживания клеток и подавлении действия проапоптотических белков. Проапоптотические белки семейства BCL-2, включая Bax и Bak, обычно действуют на митохондриальную мембрану, способствуя проницаемости и высвобождению цитохрома C и ROS, которые являются важными сигналами в каскаде апоптоза. Эти проапоптотические белки, в свою очередь, активируются BH3-только белками и ингибируются функцией BCL-2 и его родственного ему BCL-XL. Динамическая роль про- и антиапоптотических белков, среди других белков, может изменить значимость повышенной экспрессии BCL-2 при заболевании человека. Однако широкое разнообразие типов рака, связанных с aberrантной экспрессией BCL-2 (как гематологические, так и негематологические солидные опухоли), согласуется с его ролью в качестве регулятора апоптоза (см. Hanada M., et al., Blood. 1993;82:1820-1828; Campos L., et al., Blood. 1993;81:3091-3096; Lamers F., et al., Eur J Cancer. 2012;48:3093-3103).

Термин «анти-BCL-2 агент» используется в данном документе для обозначения любого агента, который специфически связывается и/или ингибирует биологическую активность BCL-2.

Используемый в данном документе термин «специфически связывает BCL-2» используется для обозначения, что агент связывает BCL-2 с более высокой аффинностью, чем неспецифический партнер,

такой как бычий сывороточный альбумин (BSA, номер доступа в Genbank CAA76847, номер версии CAA76847.1 GI:3336842, дата обновления записи: 7 января 2011 г., 14:30). В некоторых вариантах осуществления, агент связывает BCL-2 с константой ассоциации (K_a) 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 агента для BSA при измерении в физиологических условиях. Агенты могут связывать BCL-2 с высокой аффинностью. Например, в некоторых вариантах осуществления агент может связывать BCL-2 с K_D , равной или меньшей около 10^{-6} М, например, 1×10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} , 10^{-12} , 10^{-13} или 10^{-14} .

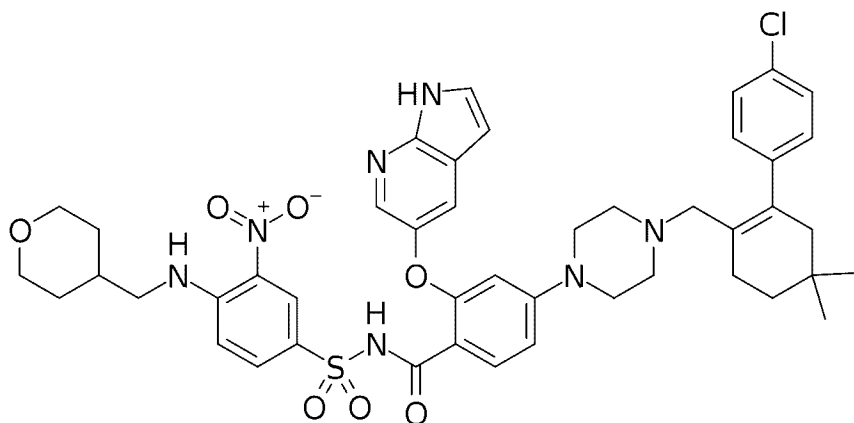
В некоторых вариантах осуществления полипептид BCL-2 соответствует номеру доступа Genbank AAB72092, версия № AAB72092.1, дата обновления записи: 24 июля 2016 г., 14:22. В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота, кодирующая полипептид BCL-2, соответствует номеру доступа в Genbank AF021792, версия № AF021792.1, дата обновления записи: 24 июля 2016 г., 14:22. В некоторых вариантах осуществления, полипептид BCL-2 соответствует номеру доступа Uniprot/Swiss-Prot Q92934.

Чтобы показать, что анти-CD25 ADC работают синергетически с анти-BCL-2 агентом, панель клеточных линий CD25 (+) совместно обрабатывали диапазоном концентраций как анти-CD25 ADC, так и анти-BCL-2 агента. В качестве отрицательного контроля ту же самую панель клеточных линий обрабатывали диапазоном концентраций анти-BCL-2 агента или диапазоном концентраций анти-CD25 ADC и носителя. После инкубации измеряли два параметра: количество поверхностного CD25 (определенное с помощью проточной цитометрии) и цитотоксичность комбинаций *in vitro* (определенная с помощью анализов MTS). Для определения цитотоксичности жизнеспособность клеток измеряли путем добавления MTS в лунку и инкубации в течение 4 часов при 37 °C. Рассчитывали процент жизнеспособности клеток по сравнению с необработанным контролем. Цитотоксический синергизм рассчитывали путем преобразования данных о жизнеспособности клеток в долю погибших клеток и вычисления показателя аддитивности с использованием программы анализа CalcuSyn.

Анти-BCL-2 агенты, подходящие для применения в данном описании, включают:

а) Венетоклакс (ABT-199)

- i. номер CAS → 1257044-40-8
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)
- ii. ссылка Drugbank → DB11581
(см. <https://www.drugbank.ca/>)
- iii. уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → N54AIC43PW
(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)



Формула I: Венетоклакс

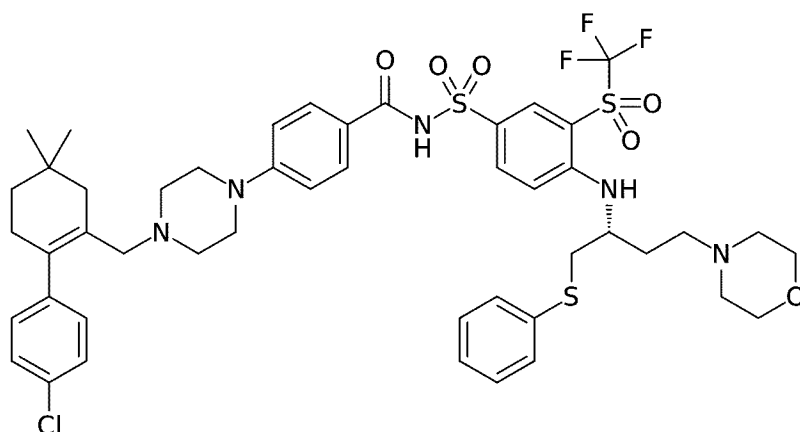
b) Навитоклакс (ABT-263)

i. номер CAS → 923564-51-6

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

ii. уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → XKJ5VVK2WD

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



Формула II: Навитоклакс

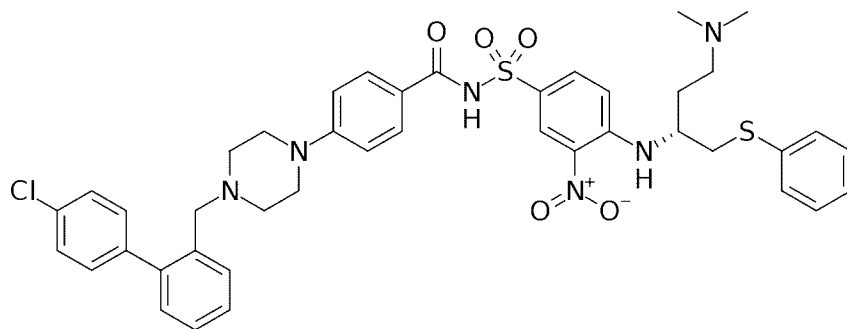
c) ABT-737

i. номер CAS → 852808-04-9

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

ii. уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → Z5NFR173NV

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

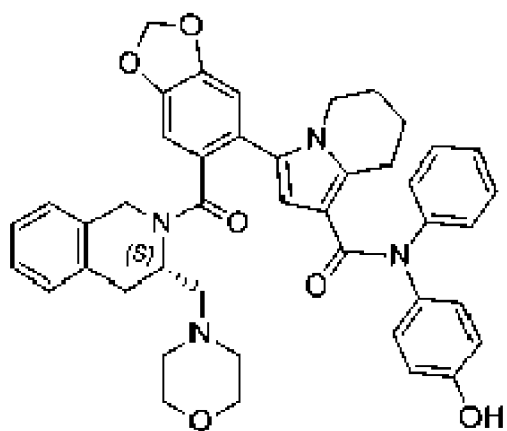


Формула III: ABT-737

d) S55746/BCL201

i. номер CAS → 1448584-12-0

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



Формула IV: SS55746

e) облимерсен (G3139)

i. номер CAS → 190977-41-4

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

ii. Ссылка Drugbank → DB06650

(см. <https://www.drugbank.ca/>)

iii. уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → 85J5ZP6YSL

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

iv. Структура олигонуклеотида: D(P-тио)(T-C-T-C-C-C-A-G-C-G-T-G-C-G-C-C-A-T)

Анти-mTOR агенты

Подходящие ингибиторы mTOR включают эверолимус (RAD001), сиролимус (рапамицин), CCI-779 (темсиролимус), рифафоролimus (AP-23573), NVP-BEZ235 (дактолизиб), BGT226, SF1126, гедатолисиб, омипалис, XL765, Ku-0063794, олеуропенин агликон, AZD8055, AZD2014, AZD 3147, сапанисертиб (INK128/MLN0128), OSI027, торин 1, торин 2, торкиниб (PP242), WYE687, ETP45658, PF05212384, PF04691502, XL388, eCF309, рапалинк-1 или рапалинк-2. Предпочтительно ингибитор mTOR представляет

собой эверолимус.

Термин «ингибитор mTOR» используется в данном документе для обозначения любого агента, который специфически связывается и/или ингибирует биологическую активность mTOR.

Используемый в данном документе термин «специфически связывает mTOR» используется для обозначения, что агент связывает mTOR с более высокой аффинностью, чем неспецифический партнер, такой как бычий сывороточный альбумин (BSA, номер доступа в Genbank CAA76847, номер версии CAA76847.1 GI:3336842, дата обновления записи: 7 января 2011 г., 14:30). В некоторых вариантах осуществления, агент связывает mTOR с константой ассоциации (K_a) 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 агента для BSA при измерении в физиологических условиях. Агенты могут связывать mTOR с высокой аффинностью. Например, в некоторых вариантах осуществления агент может связывать mTOR с K_D , равной или меньшей около 10^{-6} М, например, 1×10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} , 10^{-12} , 10^{-13} или 10^{-14} .

В некоторых вариантах осуществления полипептид mTOR соответствует номеру доступа Genbank AAA58486, версия № AAA58486.1, дата обновления записи: 23 июня 2010 г., 09:02. В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота, кодирующая полипептид mTOR, соответствует номеру доступа Genbank L34075, версия № L34075.1, дата обновления записи: 23 июня 2010 г., 09:02. В некоторых вариантах осуществления, полипептид mTOR соответствует номеру доступа Uniprot/Swiss-Prot P42345-1.

Чтобы показать, что анти-CD25 ADC работают синергетически с ингибитором mTOR, панель клеточных линий CD25 (+) совместно обрабатывали диапазоном концентраций как анти-CD25 ADC, так и ингибитора mTOR. В качестве отрицательного контроля ту же самую панель клеточных линий обрабатывали диапазоном концентраций ингибитора mTOR или диапазоном концентраций анти-CD25 ADC и носителя. После инкубации измеряли два параметра: количество поверхностного CD25 (определенное с помощью проточной цитометрии) и цитотоксичность комбинаций *in vitro* (определенная с помощью анализов MTS). Для определения цитотоксичности жизнеспособность клеток измеряли путем добавления MTS в лунку и инкубации в течение 4 часов при 37 °C. Рассчитывали процент жизнеспособности клеток по сравнению с необработанным контролем. Цитотоксический синергизм рассчитывали путем преобразования данных о жизнеспособности клеток в долю погибших клеток и вычисления показателя аддитивности с использованием программы анализа CalcuSyn.

Ингибиторы mTOR, подходящие для применения в данном описании, включают:

a) Эверолимус

- i. Номер CAS → 159351-69-6

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

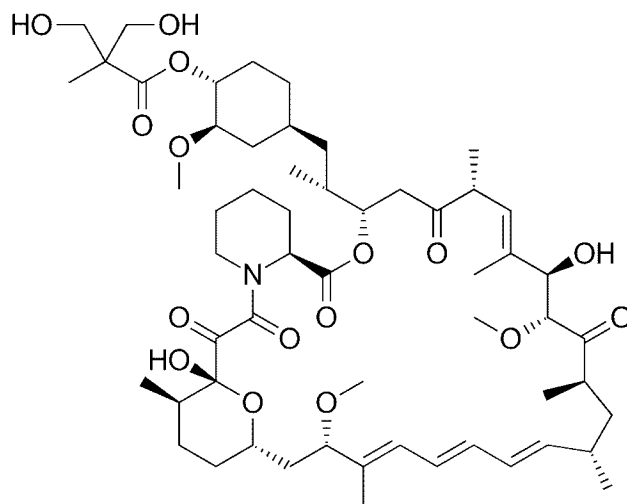
- ii. Ссылка Drugbank → DB01590

(см. <https://www.drugbank.ca/>)

- iii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → 9HW64Q8G6G

(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem->

Формула VI:



Сиролимус,

(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-дигидрокси-12-{(2R)-1-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-2-пропанол}-19,30-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0~4,9~]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентон

с) Темсиролиму (CCI-779)

i. Номер CAS → 162635-04-3

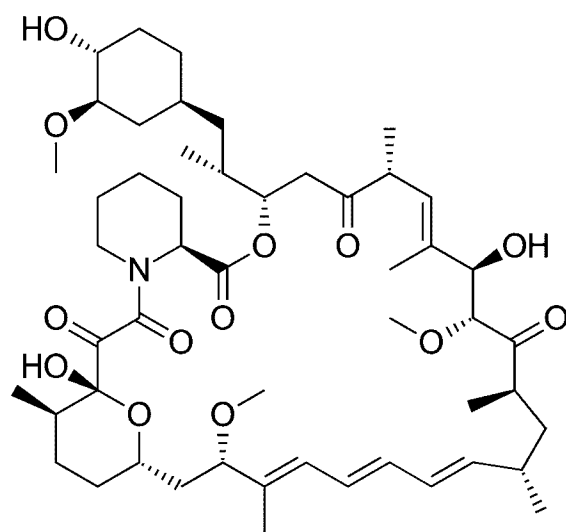
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

ii. Ссылка Drugbank → DB06287

(см. <https://www.drugbank.ca/>)

iv. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → 624KN6GM2T

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



Формула

VII,

Темсиролиму:

(1R,2R,4S)-4-{(2R)-2-

[(3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)-9,27-дигидрокси-10,21-диметокси-6,8,12,14,20,26-гексаметил-1,5,11,28,29-пентаоксо-1,4,5,6,9,10,11,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,28,29,31,32,33,34,34a-тетракозагидро-3H-23,27-эпоксипиридо[2,1-c][1,4]оксазациклогептриаконтин-3-ил]пропил}-2-метоксициклогексил-3-гидрокси-2-(гидроксиметил)-2-метилпропаноат

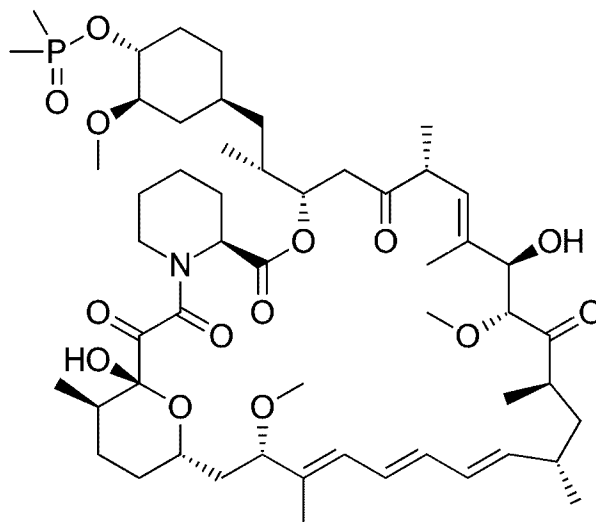
d) Ридафоролimus (AP-23573),

i. Номер CAS → 572924-54-0

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

ii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → 48Z35KB15K

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



Формула

VIII,

Ридафоролimus:

(1R,2R,4S)-4-[(2R)-2-

[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-дигидрокси-19,30-диметокси-

15,17,21,23,29,35-гексаметил-2,3,10,14,20-пентаоксо-11,36-диокса-4-

азатрицикло[30.3.1.04,9]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-12-ил]пропил]-2-метоксициклогексил диметилфосфинат

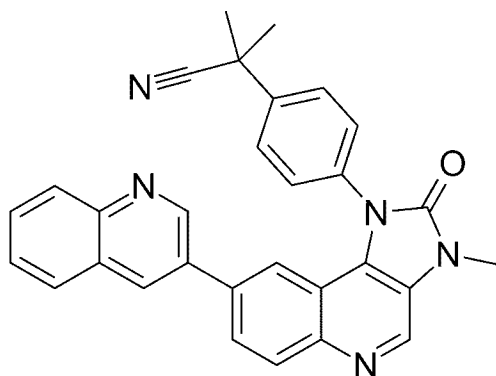
e) Дактолизиб (NVP-BEZ235)

i. Номер CAS → 915019-65-7

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

ii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → RUJ6Z9Y0DT

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

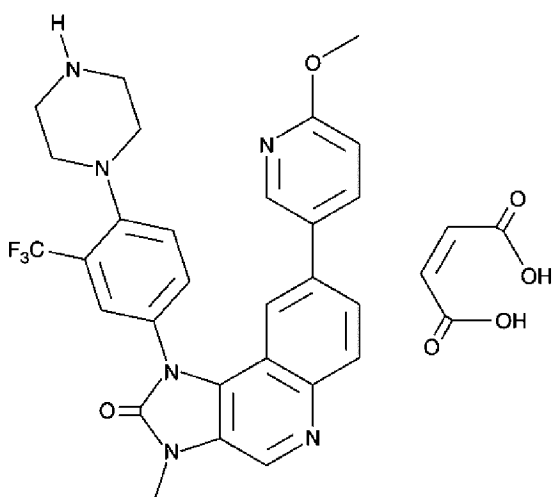


Формула IX, Дактолизиб: 2-Метил-2-{4-[3-метил-2-оксо-8-(хинолин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил]фенил}пропаннитрил

f) BGT226

i. Номер CAS → 1245537-68-1

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

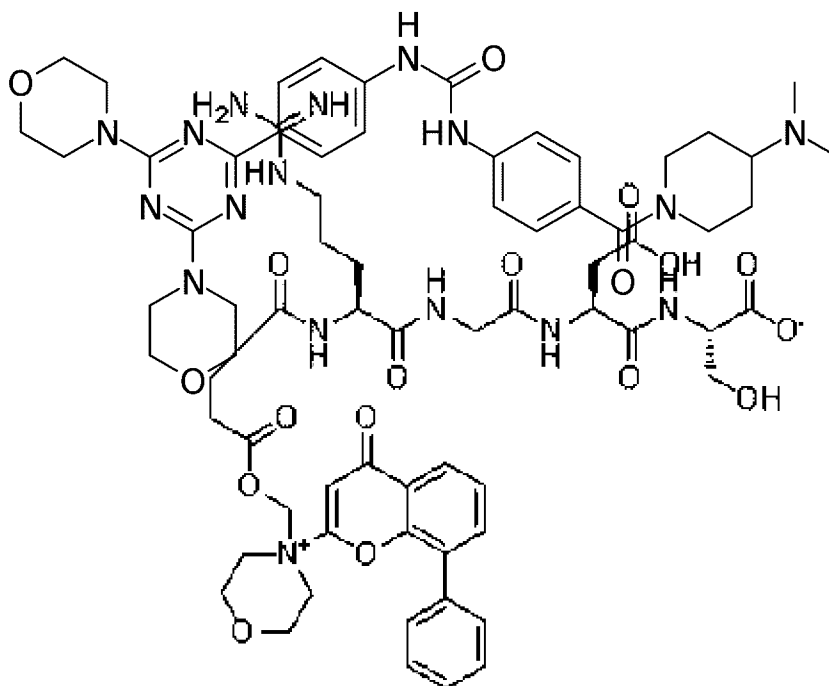


Формула X, BGT226: 1,3-дигидро-8-(6-метокси-3-пиридинил)-3-метил-1-[4-(1-пиперазинил)-3-(трифторметил)фенил]-2H-имидазо[4,5-с]хинолин-2-он, (2Z)-2-бутендионат

g) SF1126

i. Номер CAS → 936487-67-1

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



Формула

XI,

SF1126:

(8S,14S,17S)-14-(карбоксиметил)-8-(3-гуанидинопропил)-17-(гидроксиметил)-3,6,9,12,15-пентаоксо-1-(4-(4-оксо-8-фенил-4H-хромен-2-ил)морфолино-4-иум)-2-окса-7,10,13,16-тетраазаоктадекан-18-оат

h) Гедатолисиб

i. Номер CAS → 1197160-78-3

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

ii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → 96265TNH2R

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

Формула XII, Гедатолисиб: *1-[4-[4-(диметиламино)пиперидин-1-карбонил]фенил]-3-[4-(4,6-диморфолин-4-ил-1,3,5-триазин-2-ил)фенил]мочевина*

i) Омипалисиб

i. Номер CAS → 1086062-66-9

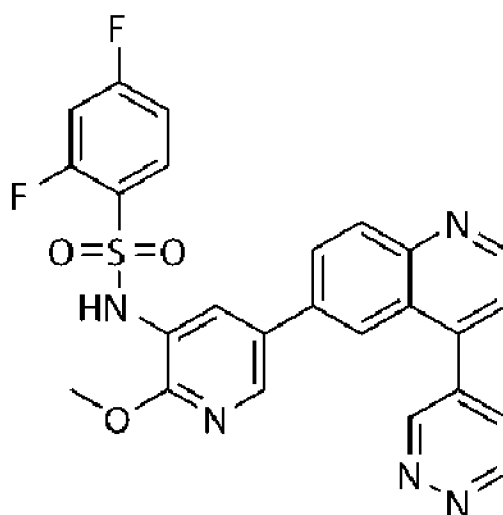
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

ii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → 1X8F5A3NA0

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

Формула

дифтор-N-
пиридазин-4-
ил)пиридин-



XIII: 2,4-
[2-метокси-5-(4-
илхинолин-6-
3-

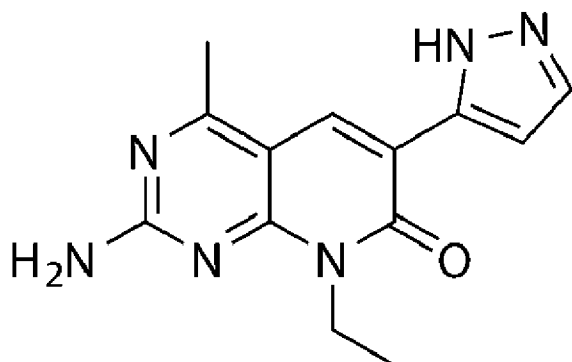
ил]бензолсульфонамид

j) XL765

i. Номер CAS → 934493-76-2

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

Формула X:



XL765

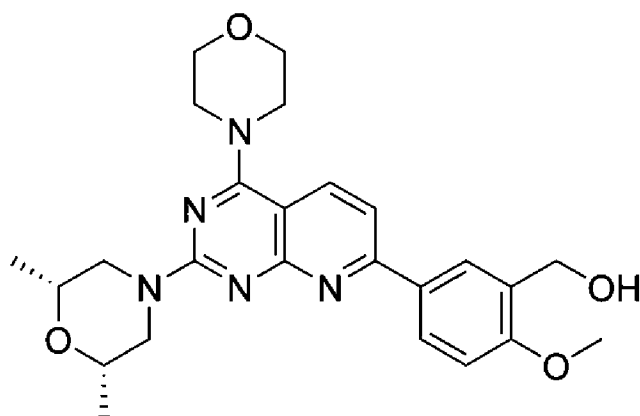
k) Ku-0063794

i. Номер CAS → 938440-64-3

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

Формула XIV:

диметил-4-



рел-5-[2-[(2R,6S)-2,6-
морфолинил]-4-(4-

морфолинил)пиридо[2,3-

d]пиримидин-7-ил]-2-метоксибензолметанол

l) олеуропеин агликон

i. Номер CAS → 31773-95-2

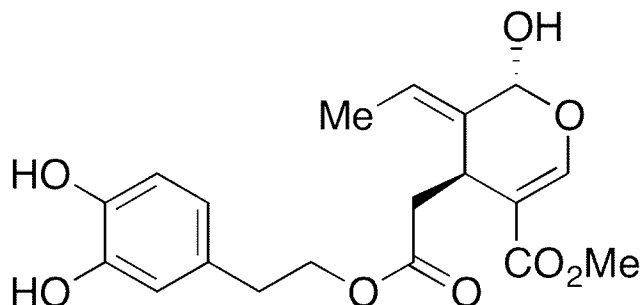
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

ii. Ссылка Drugbank →

(см. <https://www.drugbank.ca/>)

iii. уникальный идентификатор ингредиента (UNII) →

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

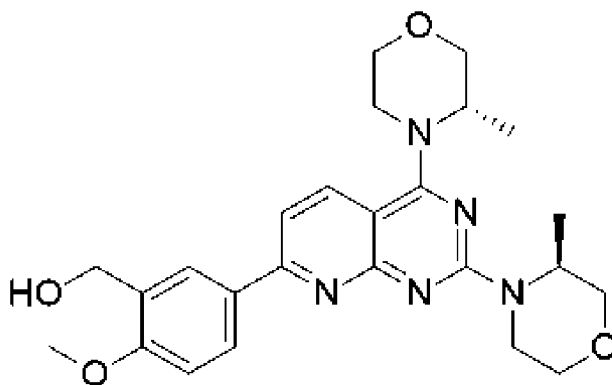


Формула XV: метил (4*S*,5*E*,6*R*)-4-[2-[2-(3,4-дигидроксифенил)этокси]-2-оксоэтил]-5-этилиден-6-гидрокси-4*H*-пиран-3-карбоксилат

m) AZD8055

i. Номер CAS → 1009298-09-2

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



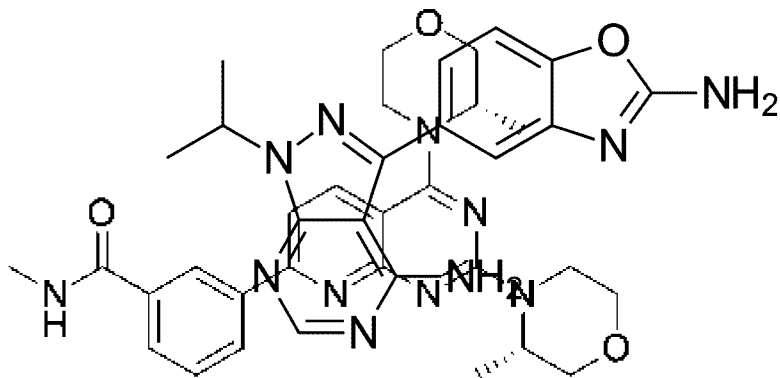
Формула XVI:

5-[2,4-бис[(3*S*)-3-метил-4-морфолинил]пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-ил]-2-метоксибензолметанол

n) AZD2014

i. Номер CAS → 1009298-59-2

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

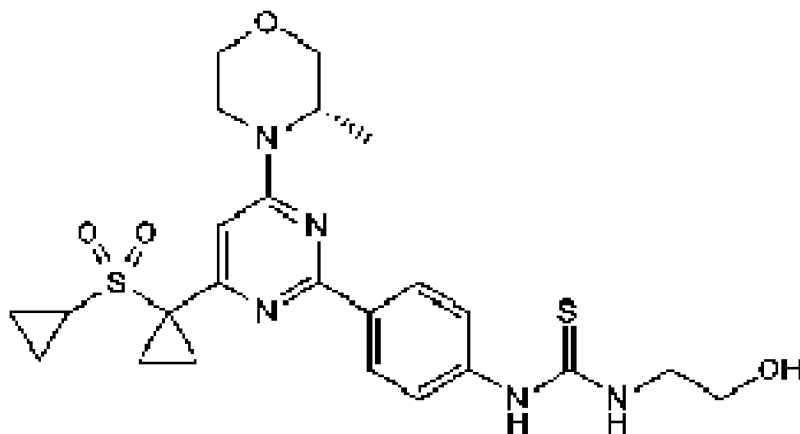


Формула XVII: AZD2014

o) AZD 3147

i. Номер CAS → 1101810-02-9

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

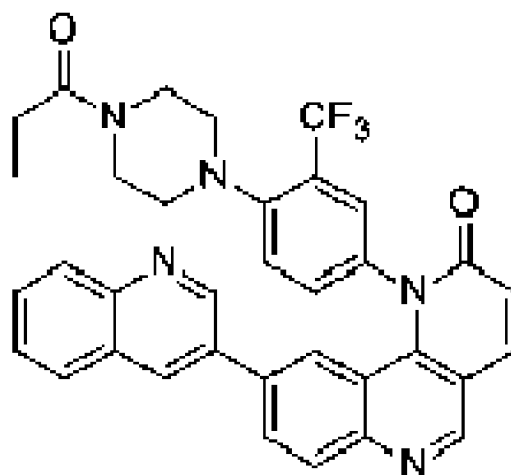


Формула XVIII: *N*-[4-[4-[1-(Циклопропилсульфонил)циклопропил]-6-[(3*S*)-3-метил-4-морфолинил]-2-пиримидинил]фенил]-*N'*-(2-гидроксиэтил)тиомочевина

р) сапанизертиб (INK128/MLN0128)

i. Номер CAS → 1224844-38-5

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



Формула XIX: 5-(4-
d]пиримидин-3-ил)-

Амино-1-пропан-2-илпиразоло[3,4-
1,3-бензоксазол-2-амин

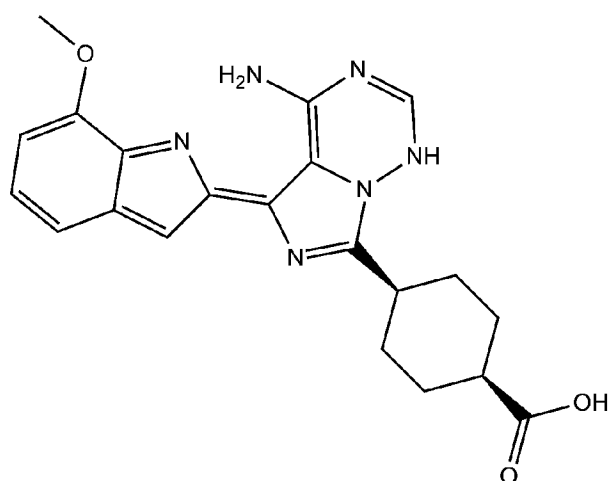
q) OSI027

i. Номер CAS → 936890-98-1

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

ii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → 25MKH1SZ0M

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

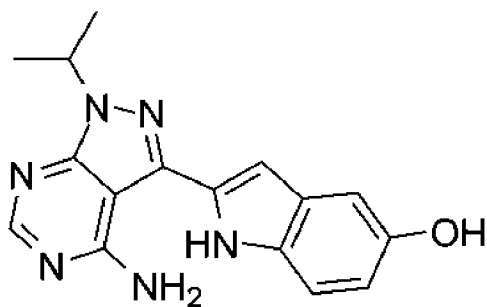


Формула XX: 4-[4-амино-5-(7-метокси-1H-индол-2-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]циклогексан-1-
карбоновая кислота

г) Торин 1

i. Номер CAS → 1222998-36-8

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

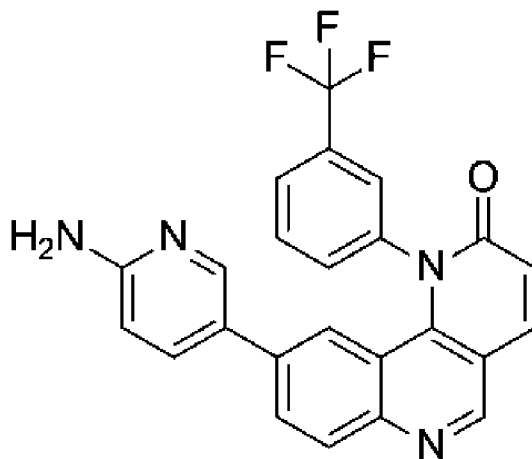


Формула ХХІ: 1-[4-[4-(1-Оксопропил)-1-пиперазинил]-3-(трифторметил)фенил]-9-(3-хинолинил)-бензо[h]-1,6-нафтиридин-2(1H)-он

s) Торин 2

i. Номер CAS → 1223001-51-1

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



Формула ХХІІ: 9-(6-амино-3-пиридинил)-1-[3-(трифторметил)фенил]-бензо[h]-1,6-нафтиридин-2(1H)-он

Амино-3-пиридинил)-1-[3-

t) Торкениб (PP242)

i. Номер CAS → 1092351-67-1

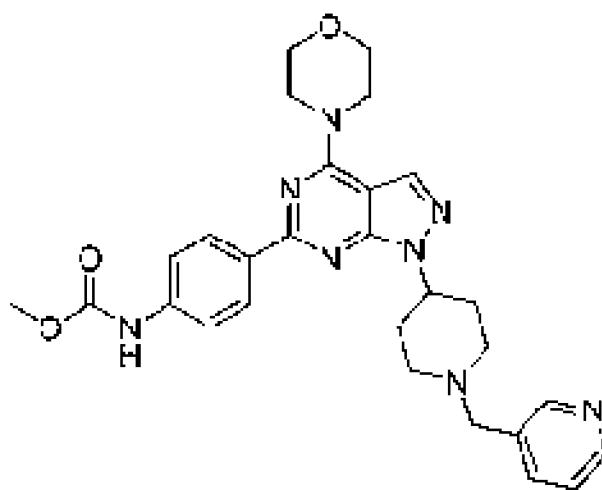
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

Формула XXIII: 2-(4-Амино-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-1H-индол-5-ол

u) WYE687

i. Номер CAS → 1062161-90-3

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



Формула

[1-(3-

1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил]фенил]-карбаминовой кислоты метилового эфира гидрохлорид

XXIV: N-[4-[4-(4-Морфолинил)-1-пиридилилметил]-4-пиперидинил]-

v) ETP45658

i. Номер CAS → 1198357-79-7

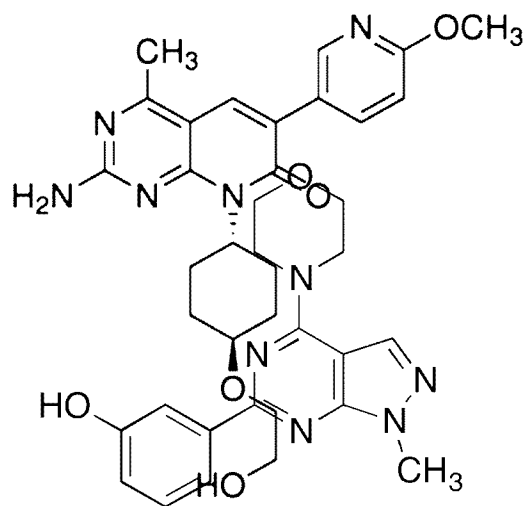
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

ii. Ссылка Drugbank →

(см. <https://www.drugbank.ca/>)

iii. уникальный идентификатор ингредиента (UNII) →

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

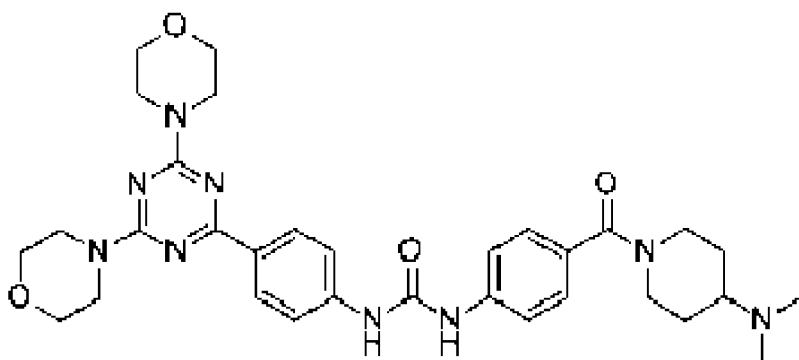


Формула XXV: 3-
пирозоло[3,4-

[1-Метил-4-(4-морфолинил)-1H-
d]пиримидин-6-илфенол

w) PF05212384

- i. Номер CAS → 1197160-78-3
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)
- ii. Ссылка Drugbank → DB11896
(см. <https://www.drugbank.ca/>)
- iii. уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → 96265TNH2R
(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)



Формула

XXVI:

N-[4-[[4-

(Диметиламино)-1-пиперидинил]карбонил]фенил]-N'-[4-(4,6-ди-4-морфолинил-1,3,5-триазин-2-ил)фенил]мочевина

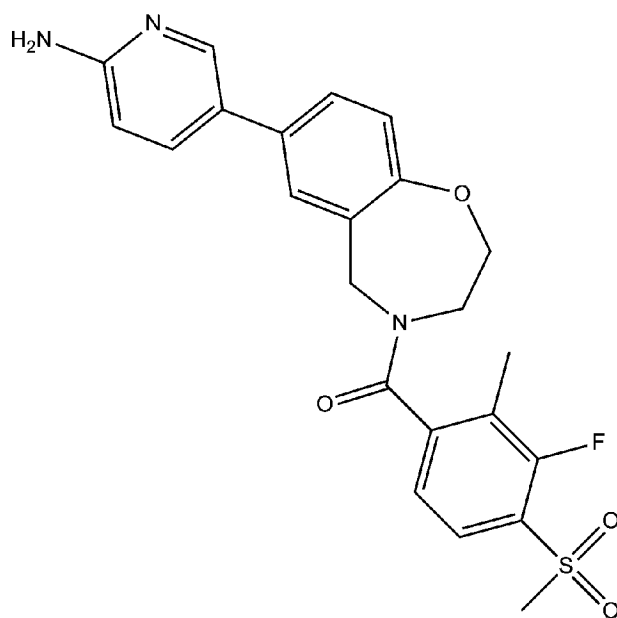
x) PF04691502

- i. Номер CAS → 1013101-36-4
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

Формула XXVII: Амино-8-[транс-4-(2-гидроксиэтокси)циклогексил]-6-(6-метокси-3-пиридинил)-4-метил-тиридо[2,3-*d*]тимидин-7(8*H*)-он

y) XL388

i. Номер CAS → 1251156-08-7
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

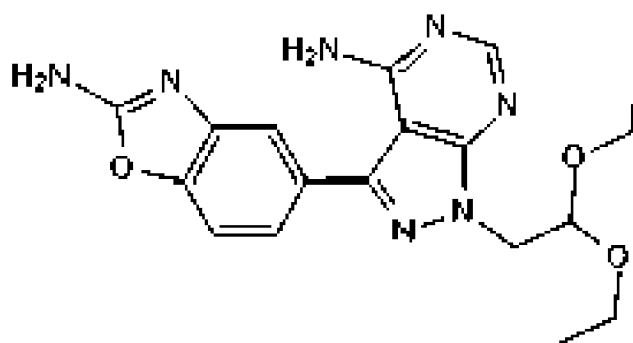


Формула XXVIII: [7-(6-Амино-3-пиридинил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазетин-4(5*H*)-ил] [3-фтор-2-метил-4-(метилсульфонил)фенил]-метанон

z) eCF309

i. Номер CAS → 2001571-40-8

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



Формула

бензоксазол-5-
тиразоло[3,4-д]пиримидин-4-амин

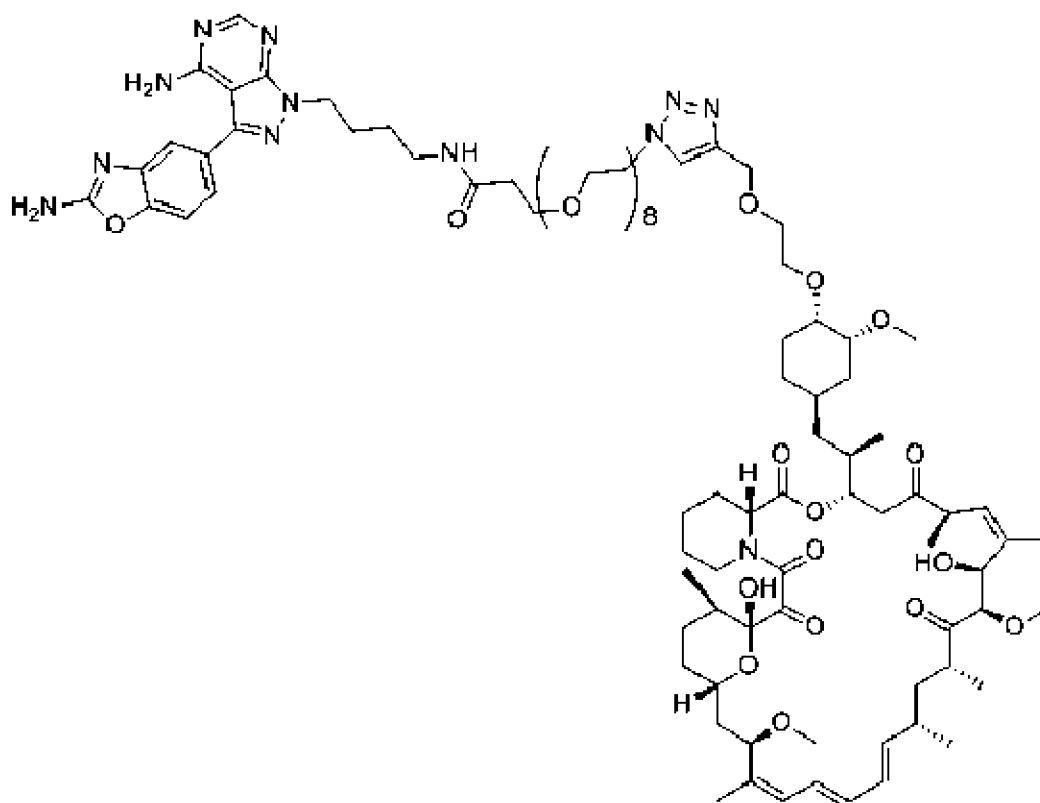
XXIX:

3-(2-Амино-5-
1-(2,2-диэтоксипропил)-1Н-

аа) Рапалинк-1

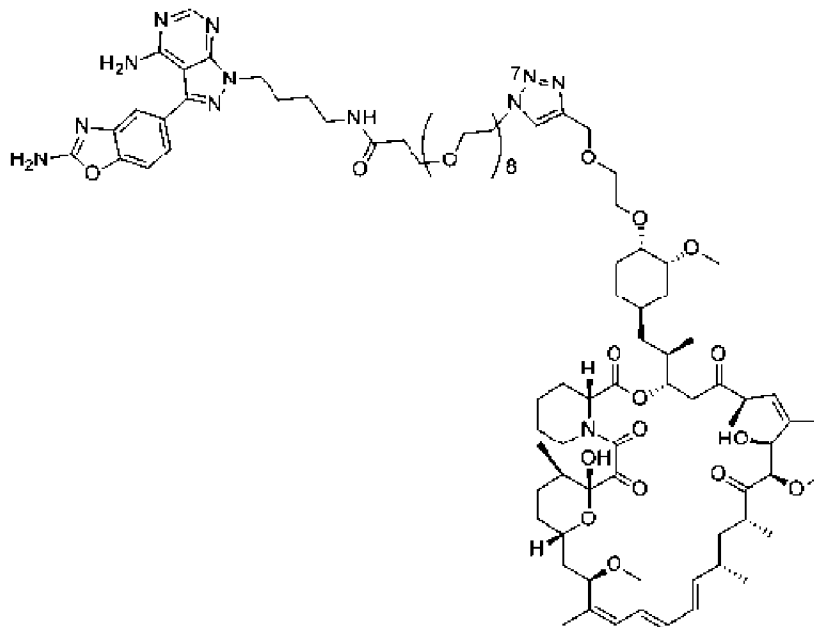
i. Номер CAS → 1887095-82-0

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



Формула XXXI: 40-О-(2-((1-(32-(4-амино-3-(2-аминобензо[d]оксазол-5-ил)-1Н-тиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)-27-оксо-3,6,9,12,15,18,21,24-октаокса-28-азадотриаконтил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)этил)-

bb) РапаЛинк-2



Формула XXXII: 40-O-(2-((1-(32-(4-амино-3-(2-аминобензо[d]оксазол-5-ил)-1H-тиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-27-оксо-3,6,9,12,15,18,21,24-гептаокса-28-азадотриаконтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)этил)-рапамицин

Вторичные агенты

Недавняя разработка агентов, повышающих противоопухолевый иммунитет, быстро меняет подходы к лечению широкого спектра видов рака. Однако эти методы лечения не являются эффективными для всех типов рака, при этом ответы на лечение часто непродолжительны, с незначительной или вообще отсутствующей пользой у многих пациентов. Преобладающее утверждение в области онкологии состоит в том, что только с помощью комбинаций иммунотерапевтических препаратов с другими вариантами лечения в конечном итоге можно вылечить пациентов раком.

ADC хорошо переносится и активен при различных типах рака и, вероятно, будет одним из компонентов комбинированной терапии, которая увеличивает скорость ответа и продолжительность лечения. Целью этого изобретения является объединение ADC со вторичным агентом.

Вторичный агент, как описано в данном документе, может быть иммуноонкологическим (ИО) препаратом.

Иммуноонкологические (ИО) препараты, представляющие собой терапию рака, при которой иммунная

система организма помогает бороться с раком, обуславливали повышенную стойкость противоопухолевого ответа. Существуют различные типы ИО, включая, помимо прочего, ингибиторы PD1, ингибиторы PD-L1, ингибиторы CTLA4, агонисты GITR и агонисты OX40. Из-за того, что значительная часть пациентов не излечивается с помощью иммунотерапии одним агентом и в конечном итоге у них возникает рецидив, необходимо комбинированное лечение с помощью альтернативных ИО препаратов или других терапевтических методов (см. публикацию KS Peggs et al. 2009, *Clinical and Experimental Immunology*, 157: 9–19 [doi:10.1111/j.1365-2249.2009.03912.x]; DM Pardoll 2012 [doi:10.1038/nrc3239]).

Иммуногенная гибель клеток (ICD) представляет собой особую форму гибели клеток, которая стимулирует иммунный ответ против антигенов мертвых клеток (высвобождаемых погибающими клетками), и считается одним из лучших способов, с помощью которого можно вызвать адаптивный иммунный ответ и повысить эффективность противоракового лечения. Этот процесс часто оказывается неоптимальным и требует использования комбинаторных стратегий, направленных на восстановление полной иммуногенности гибели клеток в терапевтических целях. Существует несколько противоопухолевых агентов, которые могут вызывать ICD, такие как различные антрациклины (включая доксорубицин, эпирубицин и идарубицин), алкилирующие агенты (включая оксалиплатин и циклофосфамид), ингибитор топоизомеразы II митоксантрон, и ингибитор протеасом бортезомиб.

Конъюгаты антитела с лекарственным средством, включая конъюгаты с PBD «активным цитотоксическим агентом», могут быть особенно подходящими в качестве партнеров в комбинации, потому что они более нацелены по сравнению с традиционной химиотерапией и, как ожидается, обеспечат повышенную презентацию антигена для инфильтрирующих Т-клеток, как было продемонстрировано для ADC на основе ауристатина.

Таким образом, комбинирование ADC с ИО дает двойную пользу: с одной стороны, ADC будет напрямую уничтожать опухоль, экспрессирующую мишень, обеспечивая немедленную противоопухолевую активность, а с другой стороны, иммуногенная гибель клеток, вызванная ADC-опосредованным уничтожением клеток, может усилить более сильный и устойчивый адаптивный иммунный ответ по сравнению с тем, когда ИО вводится как один агент.

Чтобы показать, что анти-CD25 ADC работают синергетически с вторичным агентом, панель клеточных линий CD25 (+) совместно обрабатывали диапазоном концентраций как анти-CD25 ADC, так и вторичного агента. В качестве отрицательного контроля ту же самую панель клеточных линий обрабатывали диапазоном концентраций вторичного агента или диапазоном концентраций анти-CD25 ADC и носителя. После инкубации измеряли два параметра: количество поверхностного CD25 (определенное с помощью проточной цитометрии) и цитотоксичность комбинаций *in vitro* (определенная с помощью анализов MTS). Для определения цитотоксичности жизнеспособность клеток измеряли путем добавления MTS в лунку и инкубации в течение 4 часов при 37 °C. Рассчитывали процент жизнеспособности клеток по сравнению с необработанным контролем. Цитотоксический синергизм рассчитывали путем преобразования данных о жизнеспособности клеток в долю погибших клеток и вычисления показателя аддитивности с использованием программы анализа CalcuSyn.

Вторичный агент может представлять собой:

- (a) бендамустин;
- (b) ингибитор фосфоинозитид-3-киназы, такой как копанлисиб, иделалисиб, дувелисиб, тазелисиб, бупарлисиб, альпелисиб, умбралисиб, дактолисиб и воксталисиб;
- (c) ингибитор протеасом, такой как бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб, опророзомиб и салиноспирамид А;
- (d) антифолат, такой как пралатрексат, метотрексат, пеметрексед и ралтитрексед; или
- (e) ингибитор HDAC, такой как ромидеписин, вориностат, абексинастат, белиностат (PXD101), LAQ824, панобиностат (LBH589), энтиностат (MS-275), тацединалин (CI994) и моцетинастат (MGCD0103).

Каждый из этих классов вторичных агентов более подробно описан ниже.

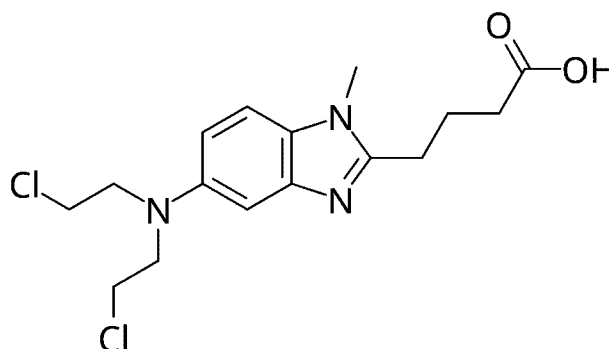
Бендамустин

Бендамустин представляет собой бифункциональное производное мехлорэтаммина, способное образовывать электрофильные алкильные группы, которые ковалентно связываются с другими молекулами. Благодаря этой функции в качестве алкилирующего агента бендамустин обеспечивает внутри- и межклеточные сшивки между основаниями ДНК, что приводит к гибели клетки. Препарат активен как в отношении активных, так и неподвижных клеток.

Бендамустин показан для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL) и вялотекущей В-клеточной неходжкинской лимфомы (NHL), которая прогрессировала во время или в течение шести месяцев лечения ритуксимабом или режимом, содержащим ритуксимаб.

- i. номер CAS → 16506-27-7
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)
- ii. уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → 9266D9P3PQ
(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)

Формула XXXIII:
хлорэтил)амино]-1-
ил]бутановая кислота



Бендамустин, 4-[5-[Бис(2-
метилбензимидазол-2-

Ингибиторы фосфоинозитид-3-киназы

Семейство ферментов PI 3-киназы класса I у позвоночных включает четыре различных вида белков примерно 110 кДа (p110 α , p110 β , p110 δ и p110 γ). Большинство структурных особенностей и субстратная специфичность являются общими для всех ферментов класса I (Rameh and Cantley, 1999; Fry, 2001; Katso et al., 2001). In vitro, все PI 3-киназы класса I способны фосфорилировать PtdIns в PtdIns(3)P, PtdIns(4)P в PtdIns(3,4)P2 и PtdIns(4,5)P2 в PtdIns(3,4,5)P3, при этом PtdIns(4,5)P2 считается предпочтительным липидным субстратом in vivo. PI 3-киназы класса I в основном находятся в цитозоле в покоящихся клетках, но при стимуляции рекрутируются на мембраны через взаимодействия с рецепторами или адапторными белками. Считается, что они функционируют главным образом на плазматической мембране, но были сообщения о PI 3-киназах класса I, ассоциированных с везикулярными и ядерными мембранами (Rameh and Cantley, 1999; Fry, 2001; Katso et al., 2001). Клеточные роли PI 3-киназ класса I разнообразны, с фактическими данными, связывающими их с размером клеток, подвижностью, выживанием и пролиферацией в ответ на многочисленные сигнальные системы во многих различных типах клеток (Fry, 2001; Katso et al., 2001). Семейство класса I подразделяется на две группы на основе их регуляторных партнеров и механизмов активации.

Хотя PI3K была первоначально охарактеризована два десятилетия назад через ее связывание с онкогенами и активированными RTK (обзор в публикации Zhao JJ et al., 2006), ее связь с раком человека была установлена лишь в конце 1990-х годов, когда было продемонстрировано, что опухолевый супрессор PTEN функционирует как PI3-липидная фосфатаза. Недавние комплексные геномные анализы рака продемонстрировали, что многие компоненты пути PI3K часто мутируют или изменяются при общераспространенных раковых заболеваниях человека, что подчеркивает важность этого пути при раке (см. Wood LD, et al. Science. 2007; Samuels Y, et al. Science. 2004).

Термин «ингибиторы фосфоинозитид-3-киназы» (ингибиторы PI3K) используется в данном документе для обозначения любого агента, который специфически связывается и/или ингибирует биологическую активность PI3K.

Используемый в данном документе термин «специфически связывает PI3K» используется для обозначения, что агент связывает PI3K с более высокой аффинностью, чем неспецифический партнер, такой как бычий сывороточный альбумин (BSA, номер доступа в Genbank CAA76847, номер версии CAA76847.1 GI:3336842, дата обновления записи: 7 января 2011 г., 14:30). В некоторых вариантах осуществления, агент связывает PI3K с константой ассоциации (K_a) 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 агента для BSA при измерении в физиологических условиях. Агенты могут связывать PI3K с высокой аффинностью. Например, в некоторых вариантах осуществления агент может связывать PI3K с K_D , равной или меньшей около 10^{-6} М, например, 1×10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} , 10^{-12} , 10^{-13} или 10^{-14} .

Ингибиторы PI3K, подходящие для применения в данном описании, включают:

а) копанлисиб

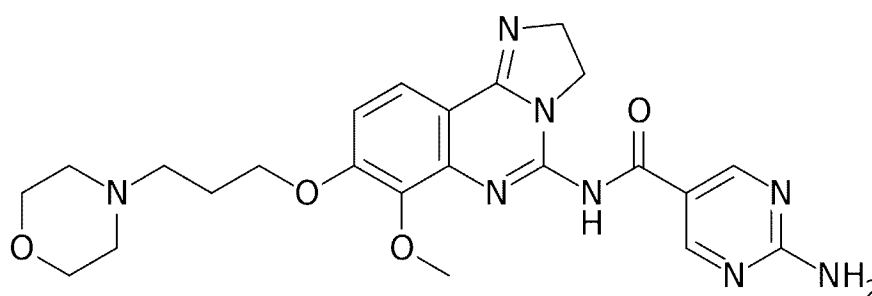
i. номер CAS $\rightarrow$ 1032568-63-0

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

- ii. Ссылка Drugbank → DB12483
(см. <https://www.drugbank.ca/>)
- iii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → WI6V529FZ9
(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)

Формула

2-Амино-N-
(3-



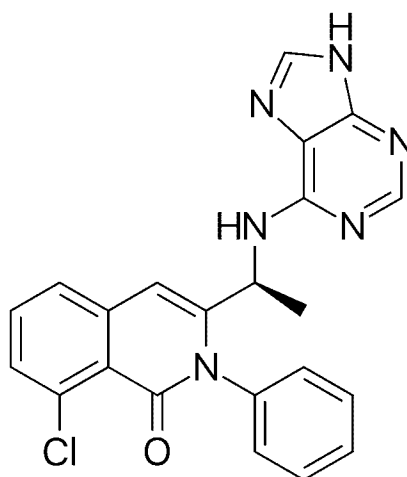
XXXIV:

копанлисиб,
[7-метокси-8-
морфолин-4-
илпропокси)-

2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-5-ил]пиримидин-5-карбоксамид

b) иделалисиб

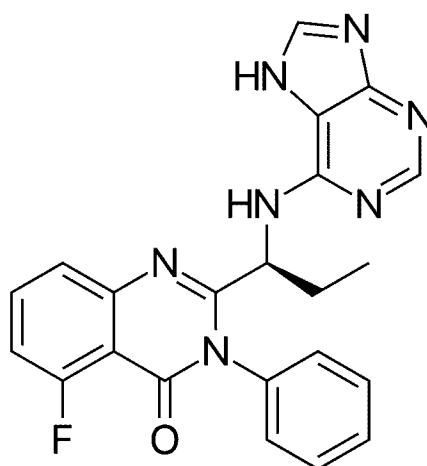
- i. номер CAS → 870281-82-6
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)
- ii. Ссылка Drugbank → DB09054
(см. <https://www.drugbank.ca/>)
- iii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → YG57I8T5M0
(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)



Формула XXXV: иделалисиб, 5-Фтор-3-фенил-2-[(1S)-1-(7H-пурин-6-иламино)пропил]-4(3H)-хиназолинон

с) дувелисиб

- i. номер CAS → 1201438-56-3
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)
- ii. Ссылка Drugbank → DB11952
(см. <https://www.drugbank.ca/>)
- iii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → 610V23S0JI
(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)



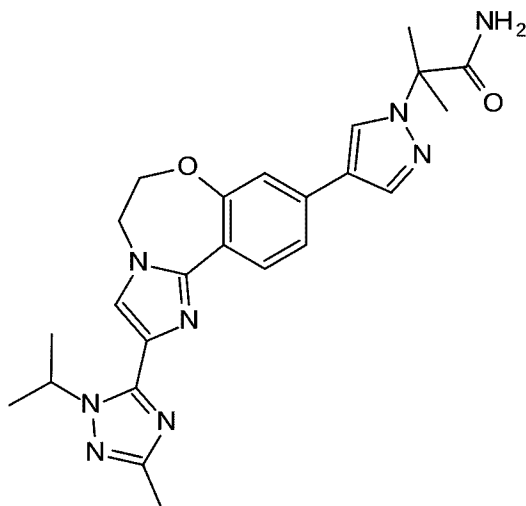
Формула XXXVI: дувелисиб, 8-Хлор-2-фенил-3-[(1S)-1-(3H-пурин-6-иламино)этил]-1(2H)-изохинолинон

d) Таселисиб

- i. номер CAS → 1282512-48-4

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

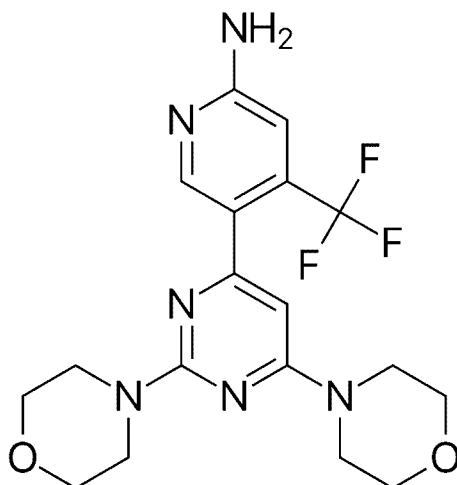
- ii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → L08J2O299M
(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)



Формула XXXVII: таселесиб, 2-{4-[2-(1-Изопропил-3-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-d][1,4]бензоксазетин-9-ил]-1H-пиразол-1-ил}-2-метилпропанамид

е) Бупарлисиб

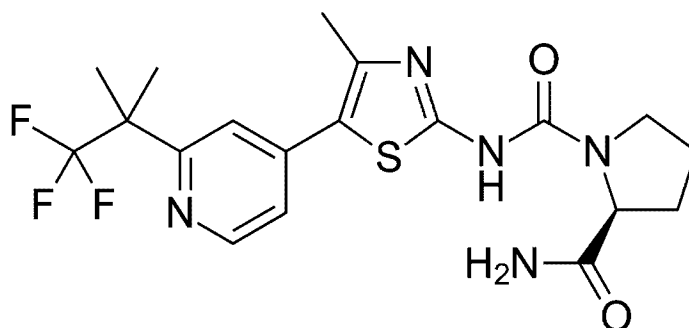
- i. Номер CAS → 944396-07-0
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)
- ii. Ссылка Drugbank → DB11666
(см. <https://www.drugbank.ca/>)
- iii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → 0ZM2Z182GD
(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)



Формула XXXVIII: бупар.лисиб, 5-[2,6-бис(морфолин-4-ил)пиримидин-4-ил]-4-(трифторметил)пиридин-2-амин

f) Алпелисиб

- i. номер CAS → 1217486-61-7
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)
- ii. Ссылка Drugbank →
(см. <https://www.drugbank.ca/>)
- iii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → 08W5N2C97Q
(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)



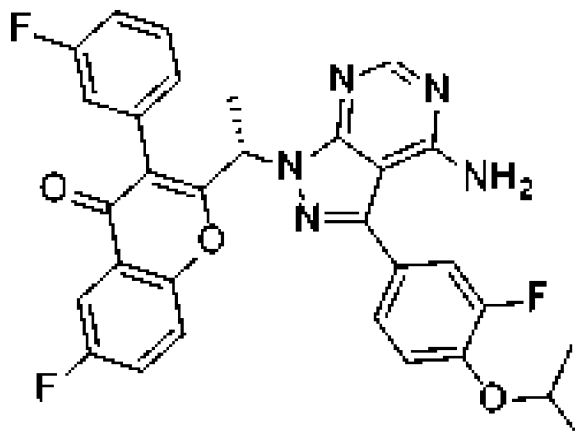
Формула

XXXIX: альпелисиб,

(2S)-1-N-[4-Метил-5-[2-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)пиридин-4-ил]-1,3-тиазол-2-ил]пирролидин-1,2-дикарбоксамид

g) Умбралисиб

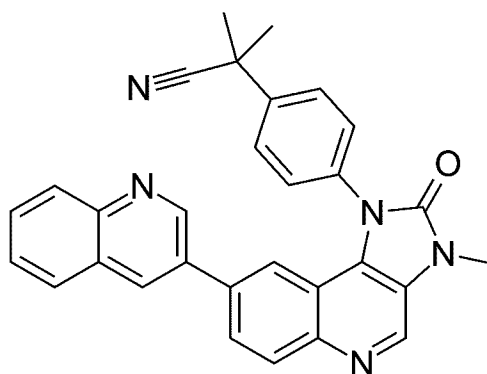
- i. Номер CAS → 1532533-67-7
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)
- ii. Ссылка Drugbank → DB14989
(см. <https://www.drugbank.ca/>)
- iii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → 38073MQB2A
(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)



Формула XL: умбралисиб, *(S)*-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он

h) Дактолисиб

- i. Номер CAS → 915019-65-7
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)
- ii. Ссылка Drugbank → DB11651
(см. <https://www.drugbank.ca/>)
- iii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → RUJ6Z9Y0DT
(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)

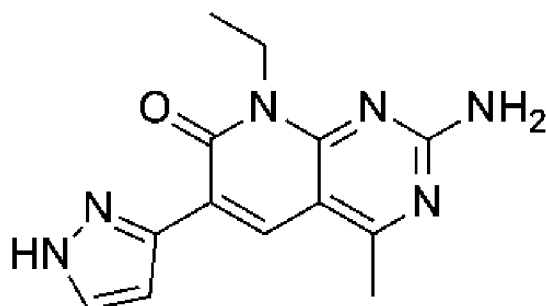


Формула XLI: дактолисиб, 2-Метил-2-{4-[3-метил-2-оксо-8-(хинолин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил]фенил}пропаннитрил

i) Воксталисиб

- i. Номер CAS → 934493-76-2
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)
- ii. Ссылка Drugbank → DB12400
(см. <https://www.drugbank.ca/>)
- iii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → CVL1685GPH

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



Формула XLII:

2-амино-8-этил-4-метил-6-(1H-пиразол-5-ил)-7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

Ингибиторы протеасом

Протеасома представляет собой большой белковый комплекс, ответственный за деградацию внутриклеточных белков, процесс, требующий метаболической энергии. Полимеризация убиквитина, ключевой молекулы, которая, как известно, функционирует совместно с протеасомой, служит сигналом деградации для множества целевых белков; разрушение белка инициируется ковалентным присоединением цепи, состоящей из нескольких копий убиквитина (более четырех молекул убиквитина), через согласованные действия сети белков, включая E1 (убиквитин-активирующий), E2 (убиквитин-конъюгирующий) и E3 (убиквитин-лигирующий) ферменты. Полимеризованная цепь убиквитина действует как сигнал, который доставляет целевые белки к протеасоме, где субстрат протеолитически расщепляется. Для точного отбора белков с помощью этой каскадной системы мобилизуются многочисленные ферменты (например, 2 белка E1, примерно 30 белков E2 и более 500 различных видов E3 у людей). Набор белков E3 очень разнообразен, поскольку каждый фермент E3 обычно избирательно распознает белковый субстрат для убиквитилирования (см. Tanaka 2009, Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2009 Jan; 85(1): 12–36 и ссылки в ней).

Убиквитин-протеасомная система (UPS) контролирует почти все основные клеточные процессы, такие как прохождение клеточного цикла, передачу сигнала, гибель клеток, иммунные ответы, метаболизм, контроль качества и развитие белков - путем деградации короткоживущих регуляторных или структурно aberrантных белков.

Эти процессы регуляции белков важны также при раке, и, таким образом, протеасома является важным регулятором канцерогенеза. Раковые патологии включает множество клеток, которые, согласно теории раковых стволовых клеток, происходят от небольшого процента раковых стволовых клеток, также называемых опухоль-инициирующими клетками. Эти клетки составляют подмножества, которые обладают способностью распространять все разнообразные раковые патологии и повторно заселять опухоли после цитостатической терапии. Протеасома играет роль в клеточных процессах в раковых стволовых клетках, но было обнаружено, что в них она имеет меньшую функцию по сравнению с остальными раковыми клетками. В частности, сообщалось, что протеасома играет роль в пролиферации и плюрипотентности, которая является определяющей характеристикой раковых клеток и раковых стволовых клеток (см. публикацию

Термин «ингибиторы протеасом» используется в данном документе для обозначения любого агента, который специфически связывается и/или ингибирует биологическую активность компонента протеасомы.

Используемый в данном документе термин «специфически связывает компонент протеасомы» используется для обозначения, что агент связывает компонент протеасомы с более высокой аффинностью, чем неспецифический партнер, такой как бычий сывороточный альбумин (BSA, номер доступа в Genbank CAA76847, номер версии CAA76847.1 GI:3336842, дата обновления записи: 7 января 2011 г., 14:30). В некоторых вариантах осуществления, агент связывает компонент протеасомы с константой ассоциации (K_a) 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 агента для BSA при измерении в физиологических условиях. Указанные агенты могут связывать компонент протеасомы с высокой аффинностью. Например, в некоторых вариантах осуществления агент может связывать компонент протеасомы с K_D , равной или меньшей около 10^{-6} М, например, 1×10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} , 10^{-12} , 10^{-13} или 10^{-14} .

Ингибиторы протеасом, подходящие для применения в данном описании, включают:

а) бортезомиб

i. номер CAS → 179324-69-7

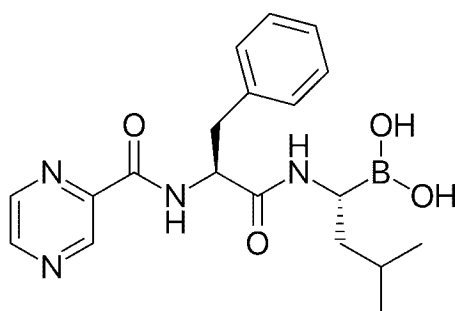
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

ii. Ссылка Drugbank → DB00188

(см. <https://www.drugbank.ca/>)

iii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → 69G8BD63PP

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



Формула

XLIII:

бортезомиб, [(1R)-3-метил-1-({(2S)-

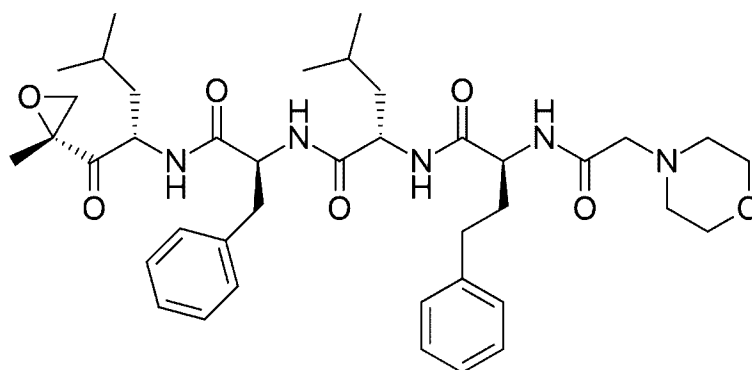
3-фенил-2-[(пиразин-2-илкарбонил)амино]пропаноил}амино)бутил]бороновая кислота

б) карфилзомиб

i. номер CAS → 868540-17-4

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

- ii. Ссылка Drugbank → DB08889
(см. <https://www.drugbank.ca/>)
- iii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → 72X6E3J5AR
(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)



Формула

карфилзомиб,

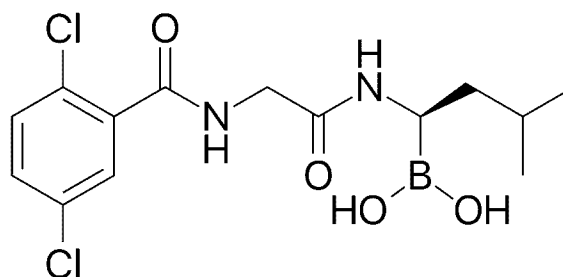
[(2S)-1-[[[(2S)-4-метил-1-[(2R)-2-метилоксиран-2-ил]-1-оксопентан-2-ил]амино]-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил]-2-[[[(2S)-2-[(2-морфолин-4-илацетил)амино]-4-фенилбутаноил]амино]пентанамид]

XLIV:

(2S)-4-Метил-N-

с) Иксазомиб

- i. Номер CAS → 1072833-77-2
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)
- ii. Ссылка Drugbank → DB09570
(см. <https://www.drugbank.ca/>)
- iii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → 71050168A2
(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)



Формула

XLV:

Cl

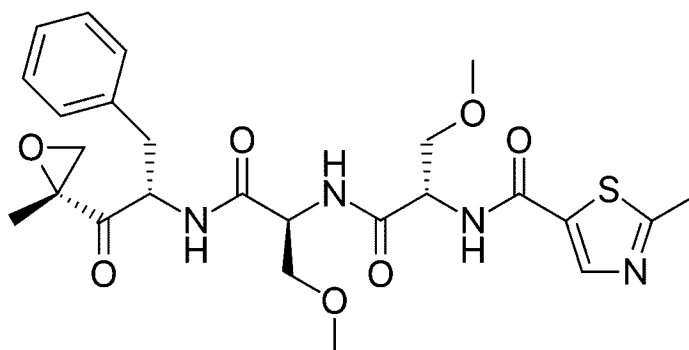
иксазомиб,

N2-(2,5-

Дихлорбензоил)-N-[(1R)-1-(дигидроксисборил)-3-метилбутил]глицинамид

d) Опрозомиб

- i. Номер CAS → 935888-69-0
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)
- ii. Ссылка Drugbank → DB11991
(см. <https://www.drugbank.ca/>)
- iii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → MZ37792Y8J
(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)



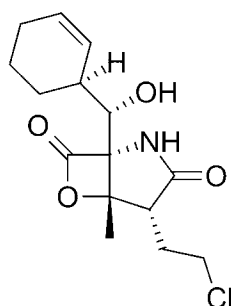
Формула

[(2S)-3-метокси-1-[[[(2S)-1-[(2R)-2-метилоксиран-2-ил]-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил]амино]-1-оксопропан-2-ил]амино]-1-оксопропан-2-ил]-2-метил-1,3-тиазол-5-карбоксами́д

XLVI: опрозомиб, N-метокси-1-[[[(2S)-3-

е) Салиноспорамид А

- i. номер CAS → 437742-34-2
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)
- ii. Ссылка Drugbank → DB11762
(см. <https://www.drugbank.ca/>)
- iii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → 703P9YDP7F
(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)



Формула XLVII: салиноспирамид А, (4R,5S)-4-(2-хлорэтил)-1-((1S)-циклогекс-2-енил(гидрокси)метил)-5-метил-6-окса-2-азабицикло[3.2.0]гептан-3,7-дион

Антифолаты

Антифолаты были первым классом антиметаболитов, которые начали применять в клинической практике 65 лет назад. Их механизм действия обусловлен нарушением метаболических путей, которые требуют одноуглеродных фрагментов, поставляемых фолиевой кислотой В9, с которой они имеют сходство. Хотя обновляющиеся ткани костного мозга и кишечного тракта также зависят от фолиевой кислоты и являются местами токсичности антифолатов, клиническая применимость антифолатов была установлена с помощью определения доз и схем введения, которые обеспечивали достаточную селективность для получения эффективности этих препаратов при лечении раковых заболеваний, а также воспалительных нарушений.

Первым антифолатным препаратом был метотрексат. Однако, несмотря на ранний клинический успех, понимание механизма действия метотрексата было неполным. Аналогичным образом, профили эффективности и селективности лейковоринового «спасения», предоставляющие возможность безопасного введения высоких доз метотрексата, были установлены полностью эмпирически, и даже сегодня основа селективности этого режима лечения не получила широкого признания и не до конца изучена. Отсутствие базового понимания биохимической и молекулярной фармакологии метотрексата препятствовало попыткам разработки последующих поколений антифолатов, которые привели бы к реализации полного клинического потенциала этого класса лекарственных средств. Таким образом, более чем через пятьдесят лет после появления метотрексата, второй антифолат, пеметрексед, был одобрен в 2004 году для лечения мезотелиомы и впоследствии немелкоклеточного рака легкого. После этого, в 2009 году был одобрен пралатрексед для лечения кожной Т-клеточной лимфомы.

Термин «антифолат» используется в данном документе для обозначения любого агента, который специфически связывается и/или ингибирует биологическую активность компонента пути метаболизма фолиевой кислоты.

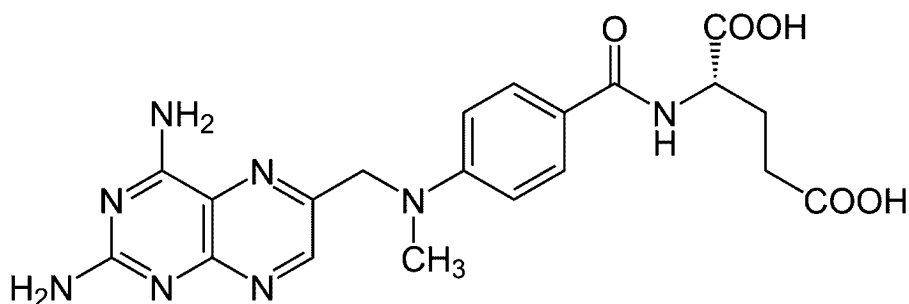
Используемый в данном документе термин «специфически связывает компонент пути метаболизма фолиевой кислоты» используется для обозначения, что агент связывает компонент пути метаболизма фолиевой кислоты с более высокой аффинностью, чем неспецифический партнер, такой как бычий сывороточный альбумин (BSA, номер доступа в Genbank CAA76847, номер версии CAA76847.1 GI:3336842, дата обновления записи: 7 января 2011 г., 14:30). В некоторых вариантах осуществления, агент связывает компонент пути метаболизма фолиевой кислоты с константой ассоциации (K_a) 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 агента для BSA при измерении в физиологических условиях. Указанные агенты могут связывать компонент пути метаболизма фолиевой кислоты с высокой аффинностью. Например, в некоторых вариантах осуществления агент может связывать компонент пути метаболизма фолиевой кислоты с K_D , равной или меньшей около 10^{-6} М, например, 1×10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} , 10^{-12} , 10^{-13} или 10^{-14} .

Антифолаты, подходящие для применения в данном описании, включают:

а) пралатрексат

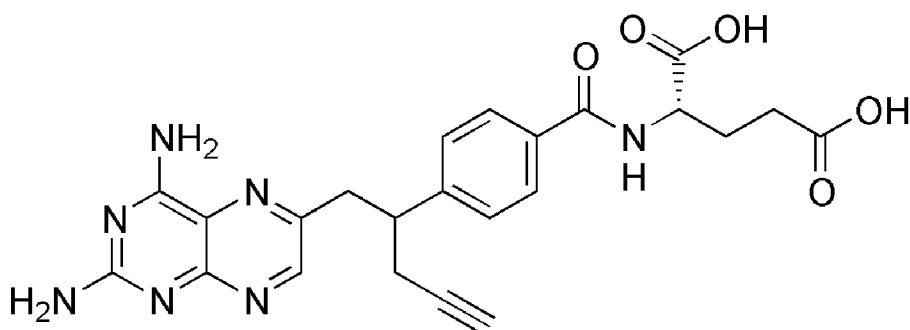
- i. Номер CAS → 146464-95-1
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)
- ii. Ссылка Drugbank → DB06813
(см. <https://www.drugbank.ca/>)
- iii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → A8Q8I19Q20
(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)

Формула XLVIII: пралатрексат, *N*-(4-{1-[(2,4-диаминоптеридин-6-ил)метил]бут-3-ин-1-ил}бензоил)-*L*-глутаминовая кислота



б) метотрексат

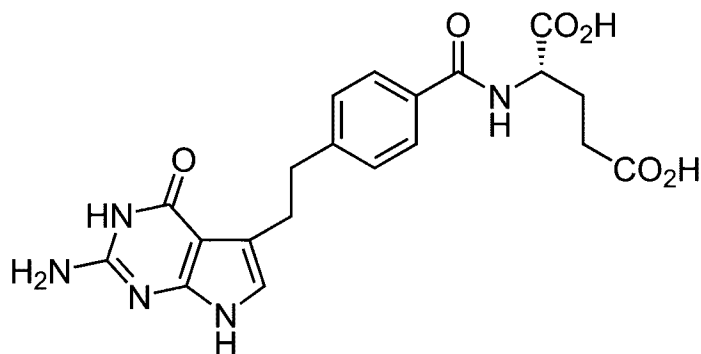
- i. Номер CAS → 59-05-2
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)
- ii. Ссылка Drugbank → DB00563
(см. <https://www.drugbank.ca/>)
- iii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → YL5FZ2Y5U1
(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)



Формула XLIX: метотрексат, (2S)-2-[(4-{[(2,4-Диаминоптеридин-6-ил)метил](метил)амино}бензоил)амино]пентандиовая кислота

с) пеметрексед

- i. Номер CAS → 137281-23-3
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)
- ii. Ссылка Drugbank → DB00642
(см. <https://www.drugbank.ca/>)
- iii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → 04Q9AIZ7NO
(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)

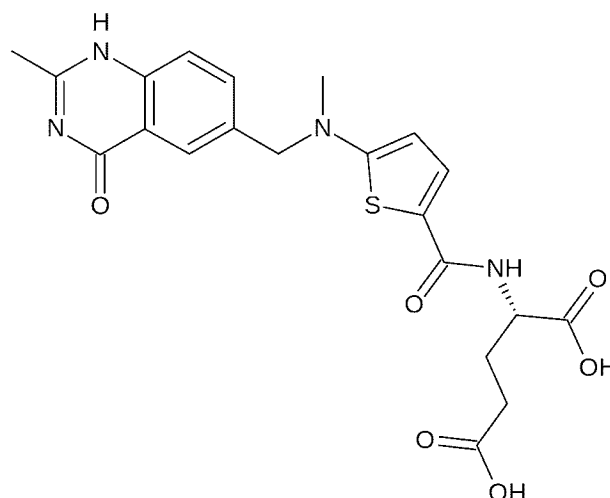


Формула L: пеметрексед, (2S)-2-[(4-{[2-(2-амино-4-оксо-1,7-дигидропирроло[2,3-d]пириимидин-5-ил)этил]бензоил}амино} пентандиовая кислота

d) ралтитрексед

- i. Номер CAS → 112887-68-0
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)
- ii. Ссылка Drugbank → DB00293
(см. <https://www.drugbank.ca/>)
- iii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → FCB9EGG971

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



Формула LI: ралтитрексед, *N*-[(5-{метил[(2-метил-4-оксо-1,4-дигидрохиназолин-6-ил)метил]амино}-2-тиенил)карбонил]-L-глутаминовая кислота

Ингибиторы HDAC

Решающая роль эпигенетических механизмов в развитии рака продемонстрирована рядом исследований. Канцерогенез нельзя объяснить только генетическими изменениями, но он также включает эпигенетические процессы (метилирование ДНК, модификации гистонов и нарушение регуляции некодирующей РНК). Модификации гистонов включают деацетилирование лизина гистонов H3 и H4, которое приводит к деконденсации хроматина. Эти изменения влияют на транскрипцию генов, включая активацию нескольких антионкогенов и генов репарации ДНК. Таким образом, эпигенетические процессы стали новыми терапевтическими целями в многочисленных исследованиях.

Важность ферментов гистондеацетилазы (HDAC) для организмов была продемонстрирована с помощью исследований на мышах, нокаутированных относительно представителей HDAC класса I. HDAC1-нулевые мыши умирают пренатально с серьезными дефектами пролиферации и общей задержкой роста; HDAC2-нулевые мыши умирают в первый день после рождения от пороков сердца; и HDAC3-нулевые мыши умирают пренатально из-за дефектов гастрულიции. HDAC, по-видимому, являются важными элементами для экспрессии генов. Несколько раз было описано, что их уровни сильно различаются в раковых клетках, а также в зависимости от типа опухоли. HDAC1 высоко экспрессируется при раке предстательной железы, желудка, легких, пищевода, толстой кишки и молочной железы. Высокие уровни HDAC2 были обнаружены при раке прямой кишки, шейки матки и желудка. Кроме того, HDAC3 сверхэкспрессируется в опухолях толстой кишки и молочной железы, тогда как HDAC6 высоко экспрессируется в опухолях молочной железы, HDAC8 сверхэкспрессируется в клетках нейробластомы, а HDAC11 в основном экспрессируется в рабдомиосаркоме. Повышенная экспрессия различных HDAC и/или гиперацетилирование гистонов при различных формах рака вызваны различными механизмами, которые могут влиять на эффекты отдельных ингибиторов HDAC (см. публикацию Eckschlagner et al., Int J Mol Sci. 2017 Jul; 18(7): 1414; и ссылки,

цитируемые в ней).

Термин «ингибиторы HDAC» используется в данном документе для обозначения любого агента, который специфически связывается и/или ингибирует биологическую активность HDAC.

Используемый в данном документе термин «специфически связывает HDAC» используется для обозначения, что агент связывает HDAC с более высокой аффинностью, чем неспецифический партнер, такой как бычий сывороточный альбумин (BSA, номер доступа в Genbank CAA76847, номер версии CAA76847.1 GI:3336842, дата обновления записи: 7 января 2011 г., 14:30). В некоторых вариантах осуществления, агент связывает HDAC с константой ассоциации (K_a) 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 агента для BSA при измерении в физиологических условиях. Агенты могут связывать HDAC с высокой аффинностью. Например, в некоторых вариантах осуществления агент может связывать HDAC с K_D , равной или меньшей около 10^{-6} М, например, 1×10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} , 10^{-12} , 10^{-13} или 10^{-14} .

Ингибиторы HDAC, подходящие для применения в данном описании, включают:

а) ромидепсин

- i. Номер CAS → 128517-07-7

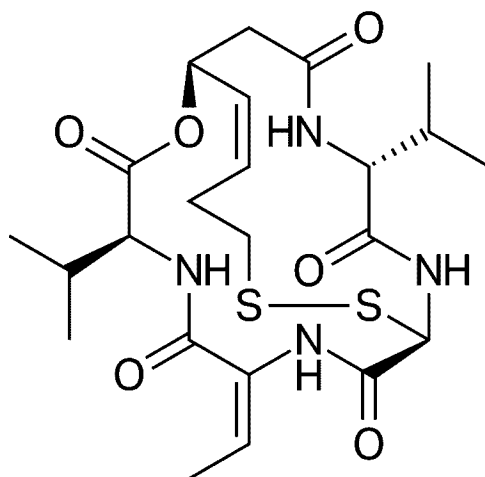
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

- ii. Ссылка Drugbank → DB06176

(см. <https://www.drugbank.ca/>)

- iii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → CX3T89XQBK

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



Формула

ЛП:

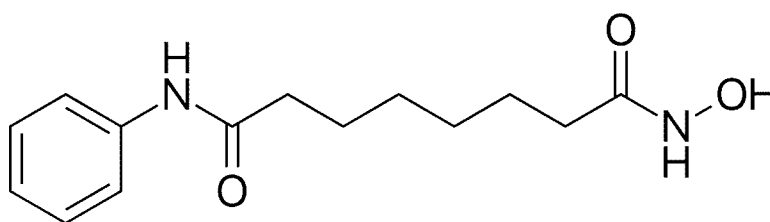
ромидепсин,

(1S,4S,7Z,10S,16E,21R)-7-этилиден-4,21-диизопропил-2-окса-12,13-дитиа-5,8,20,23-тетразабицикло[8.7.6]трикос-16-ен-3,6,9,19,22-пентон

b) вориностат

- i. Номер CAS → 149647-78-9
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)
- ii. Ссылка Drugbank → DB02546
(см. <https://www.drugbank.ca/>)
- iii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → 58IFB293JI
(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)

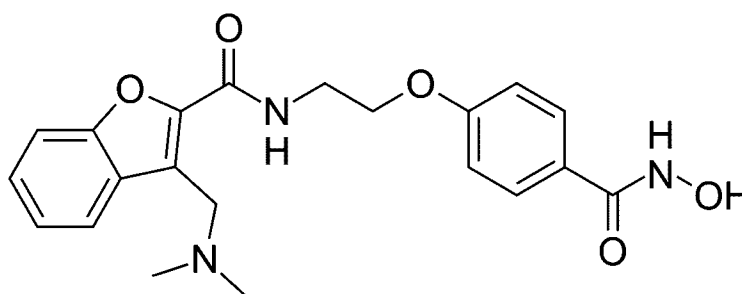
Формула
N'-



LIII:, *N*-Гидрокси-
фенилоктандиамид

c) Абексиностат

- i. Номер CAS → 783355-60-2
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)
- ii. Ссылка Drugbank → DB12565
(см. <https://www.drugbank.ca/>)
- iii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → IYO470654U
(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)



Формула LIV: абексиностат, 3-[(Диметиламино)метил]-*N*-{2-[4-(гидроксикарбамоил)фенокси]этил}-1-бензофуран-2-карбоксамид

d) белиностат (PXD101)

- i. Номер CAS → 866323-14-0

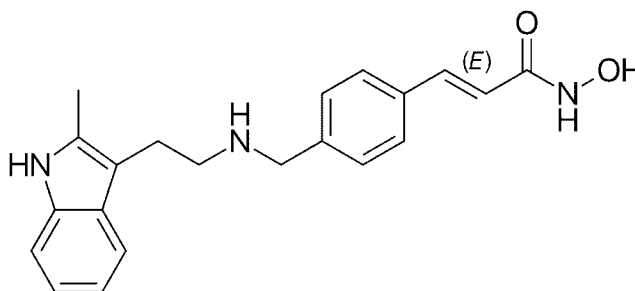
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

ii. Ссылка Drugbank → DB06603

(см. <https://www.drugbank.ca/>)

iii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → 9647FM7Y3Z

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



Формула

LVII:

панобиностат,

N-

гидрокси(2*E*)-3-[4-({[2-(2-метил-1*H*-индол-3-ил)этил]амино}метил)фенил]проп-2-енимидовая кислота

g) энтиностат (MS-275)

i. Номер CAS → 209783-80-2

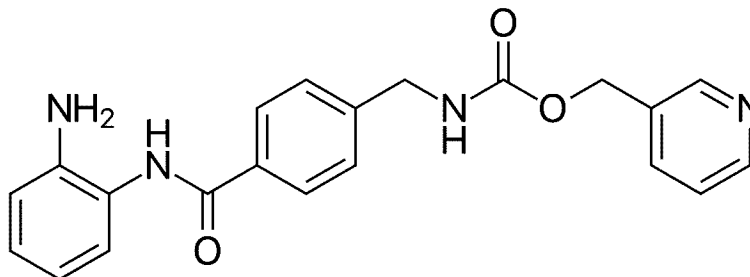
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

ii. Ссылка Drugbank → DB11841

(см. <https://www.drugbank.ca/>)

iii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → 1ZNY4FKK9H

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



Формула LVIII:

энтиностат,

Пиридин-3-

илметил-*N*-[[4-

[(2-аминофенил)карбамоил]фенил]метил]карбамат

h) тацедиаллин (CI994)

i. Номер CAS → 112522-64-2

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

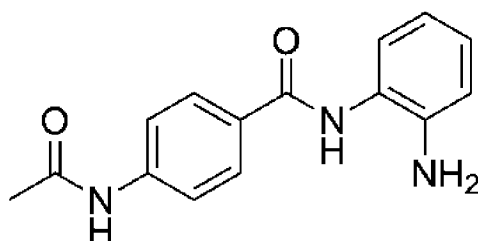
ii. Ссылка Drugbank → DB12291

(см. <https://www.drugbank.ca/>)

iii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → UMF554N5FG

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

Формула **LIX:**
ацетамидобензамид



тацедиаллин,

N-(2-аминофенил)-4-

i) моцетинонат (MGCD0103)

i. Номер CAS → 726169-73-9

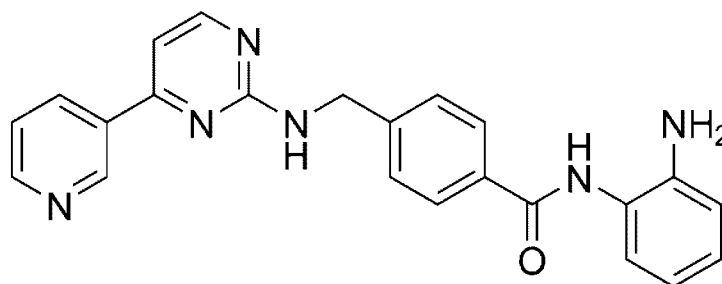
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

ii. Ссылка Drugbank → DB11830

(см. <https://www.drugbank.ca/>)

iii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → A6GWB8T96J

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



Формула **LX:**
ил]амино}метил)бензамид

моцетинонат,

N-(2-аминофенил)-4-({[4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-

Полезные свойства описанных комбинаций

Как анти-CD25 ADC, так и анти-BCL-2 агент, ингибитор mTOR или вторичный агент при использовании в качестве единственного агента по отдельности продемонстрировали клиническую пользу, например, при лечении рака. Однако, как описано в данном документе, ожидается, что комбинация анти-CD25 ADC и анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента обеспечит одно или более из следующих преимуществ по сравнению с лечением только с помощью анти-CD25 ADC или анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента:

- 1) эффективное лечение более широкого диапазона злокачественных новообразований;
- 2) эффективное лечение устойчивых или рефрактерных форм расстройств, таких как рак, и индивидуумов с такими расстройствами, как рак, у которых возник рецидив после периода ремиссии;
- 3) повышенная частота ответа на лечение; и/или
- 4) повышенная продолжительность лечения.

Эффективное лечение более широкого диапазона злокачественных новообразований в контексте данного описания означает, что после лечения комбинацией наблюдается полный ответ с более широким диапазоном распознаваемых типов злокачественных новообразований. Таким образом, полный ответ наблюдается при типах злокачественных новообразований, о которых ранее не сообщалось, при полном ответе либо только на анти-CD25 ADC, либо только на анти-BCL-2 агент, ингибитор mTOR или вторичный агент.

Эффективное лечение резистентных, рефрактерных или рецидивирующих форм в контексте данного описания означает, что после лечения комбинацией наблюдается полный ответ у индивидуумов, которые либо частично, либо полностью резистентные, либо невосприимчивы к лечению либо только анти-CD25 ADC, либо только анти-BCL-2 агентом, ингибитором mTOR или вторичным агентом (например, индивидуумы, у которых нет ответа или наблюдается только частичный ответ после лечения одним агентом, или индивидуумы с рецидивом заболевания). В некоторых вариантах осуществления, полный ответ после лечения с помощью комбинации «анти-CD25 ADC / анти-BCL-2 агент, ингибитор mTOR или вторичный агент» наблюдается по меньшей мере у 10% индивидуумов, которые либо частично, либо полностью резистентные, либо невосприимчивы к лечению только с помощью анти-CD25 ADC или анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента. В некоторых вариантах осуществления, полный ответ после лечения с помощью комбинации «анти-CD25 ADC / анти-BCL-2 агент, ингибитор mTOR или вторичный агент» наблюдается по меньшей мере у 20%, по меньшей мере у 30%, по меньшей мере у 40%, по меньшей мере у 50%, по меньшей мере у 60%, по меньшей мере у 70%, по меньшей мере у 80%, по меньшей мере у 90%, по меньшей мере у 95%, по меньшей мере у 98% или по меньшей мере у 99% индивидуумов, которые частично или полностью резистентные или невосприимчивы к лечению только с помощью анти-CD25 ADC или анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента.

Повышенная частота ответа на лечение в контексте данного описания означает, что после лечения с помощью указанной комбинации полный ответ наблюдается у большей части индивидуумов, чем наблюдается после лечения с помощью либо только анти-CD25 ADC, либо только анти-BCL-2 агентом,

ингибитором mTOR или вторичным агентом. В некоторых вариантах осуществления полный ответ после лечения с помощью комбинации «анти-CD25 ADC / анти-BCL-2 агент, ингибитор mTOR или вторичный агент» наблюдается по меньшей мере у 10% индивидуумов, получавших лечение. В некоторых вариантах осуществления, полный ответ после лечения с помощью комбинации «анти-CD25 ADC / анти-BCL-2 агент, ингибитор mTOR или вторичный агент» наблюдается по меньшей мере у 20%, по меньшей мере у 30%, по меньшей мере у 40%, по меньшей мере у 50%, по меньшей мере у 60%, по меньшей мере у 70%, по меньшей мере у 80%, по меньшей мере у 90%, по меньшей мере у 95%, по меньшей мере у 98% или по меньшей мере у 99% индивидуумов, получавших лечение.

Повышенная продолжительность лечения в контексте данного описания означает, что средняя продолжительность полного ответа у индивидуумов, получавших комбинацию более длительная, чем у индивидуумов, которые достигли полного ответа после лечения с помощью только анти-CD25 ADC или только анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента. В некоторых вариантах осуществления, средняя продолжительность полного ответа после лечения с помощью комбинации «анти-CD25 ADC / анти-BCL-2 агент, ингибитор mTOR или вторичный агент» составляет по меньшей мере 6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления, средняя продолжительность полного ответа после лечения с помощью комбинации «анти-CD25 ADC / анти-BCL-2 агент, ингибитор mTOR или вторичный агент» составляет по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере 24 месяца, по меньшей мере 3 года, по меньшей мере 4 года, по меньшей мере 5 лет, по меньшей мере 6 лет, по меньшей мере 7 лет, по меньшей мере 8 лет, по меньшей мере 9 лет, по меньшей мере 10 лет, по меньшей мере 15 лет или по меньшей мере 20 лет.

Термин «полный ответ» используется в данном документе для обозначения отсутствия каких-либо клинических признаков заболевания у индивидуума. Доказательства могут быть оценены с использованием соответствующего способа в данной области техники, например, компьютерной томографии (СТ) или ПЕТ-сканирования или биопсии, где это необходимо. Количество доз, необходимых для достижения полного ответа, может составлять одну, две, три, четыре, пять, десять или больше. В некоторых вариантах осуществления, индивидуумы достигают полного ответа не более чем через год после введения первой дозы, например, не более 6 месяцев, не более 3 месяцев, не более месяца, не более двух недель или не более через неделю после введения первой дозы.

Расстройства, подвергаемые лечению

Комбинированные способы лечения, описанные в данном документе, включают те, которые полезны для противораковой активности. В частности, в определенных аспектах терапии включают антитело, конъюгированное, т.е., ковалентно присоединенное линкером, к фрагменту лекарственного средства PBD, то есть токсину. Когда лекарственное средство не конъюгировано с антителом, лекарственное средство PBD оказывает цитотоксическое действие. Таким образом, биологическая активность фрагмента лекарственного средства PBD модулируется конъюгацией с антителом. Конъюгаты антитела с лекарственным средством (ADC) по данному изобретению избирательно доставляют эффективную дозу цитотоксического агента в опухолевую ткань, за счет чего может быть достигнута более высокая селективность, т.е., более низкая эффективная доза.

Таким образом, в одном аспекте в данном изобретении предложены варианты комбинированной терапии, включающие введение анти-CD25 ADC, который связывает CD25, для использования в терапии, причем способ включает выбор субъекта на основе экспрессии целевого белка.

В одном аспекте в данном изобретении предложена комбинированная терапия с этикеткой, которая указывает, что терапия подходит для использования у субъекта, который определен как подходящий для такого применения. Этикетка может указывать, что терапия подходит для применения у субъекта с экспрессией CD25, например сверхэкспрессией CD25. В этикетке может быть указано, что у субъекта конкретный тип рака.

В дополнительном аспекте также предложена комбинированная терапия, как описано в данном документе, для применения при лечении пролиферативного заболевания. Другой аспект данного описания относится к использованию конъюгированного соединения при производстве лекарственного средства для лечения пролиферативного заболевания.

Специалист в данной области техники легко сможет определить, лечит ли кандидатная комбинированная терапия пролиферативное состояние для любого конкретного типа клеток. Например, ниже описаны анализы, которые удобно использовать для оценки активности конкретного соединения.

Комбинированные терапии, описанные в данном документе, могут использоваться для лечения пролиферативного заболевания. Термин «пролиферативное заболевание» относится к нежелательной или неконтролируемой клеточной пролиферации избыточных или аномальных клеток, которая является нежелательной, такой как неопластический или гиперпластический рост, как *in vitro*, так и *in vivo*.

Примеры пролиферативных состояний включают, но не ограничиваются ими, доброкачественную, предзлокачественную и злокачественную клеточную пролиферацию, включая, но не ограничиваясь ими, новообразования и опухоли (например, гистiocитому, глиому, астроцитому, остеому), рак (например, рак легких, мелкоклеточный рак легкого, рак желудочно-кишечного тракта, рак кишечника, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак яичников, рак предстательной железы, рак яичек, рак печени, рак почек, рак мочевого пузыря, рак поджелудочной железы, рак головного мозга, саркома, остеосаркома, саркома Капоши, меланома), лимфомы, лейкозы, псориаз, заболевания костей, фибропролиферативные расстройства (например, соединительной ткани) и атеросклероз. Представляющие интерес виды рака включают, но не ограничиваются ими, лейкозы и рак яичников.

Можно лечить любой тип клеток, включая, помимо прочего, легких, желудочно-кишечного тракта (включая, например, кишечник, толстую кишку), молочных желез, яичников, предстательной железы, печени (гепатоциты), почек (почечные), мочевого пузыря, поджелудочной железы, головного мозга и кожи.

Прролиферативные расстройства, представляющие особый интерес, включают, но не ограничиваются ими, неходжкинскую лимфому, включая диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому, (FL), мантийноклеточную лимфому (MCL), хроническую лимфоидную лимфому (CLL), В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны (MZBL) и лейкозы, такие как волосатоклеточный лейкоз

(HCL), вариантная форма волосатоклеточного лейкоза (HCL-v), анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL), острый лимфобластный лейкоз (ALL), например, положительный по филадельфийской хромосоме ALL (Ph+ALL) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ALL (Ph-ALL). [Fielding A., Haematologica. 2010 Jan; 95(1): 8–12].

Пролиферативное заболевание может характеризоваться наличием новообразования, содержащего как CD25-положительные, так и CD25-отрицательные клетки.

Пролиферативное заболевание может характеризоваться наличием новообразования, состоящего из CD25-отрицательных неопластических клеток, необязательно, при этом CD25-отрицательные неопластические клетки ассоциированы с CD25-положительными неопластическими клетками, такими как CD25-положительные Т-клетки.

Целевое новообразование или неопластические клетки могут быть всей или частью солидной опухоли.

Следует понимать, что «солидная опухоль» в настоящем документе включает солидные гематологические злокачественные опухоли, такие как лимфомы (лимфома Ходжкина или неходжкинская лимфома), которые более подробно обсуждаются в данном документе. Солидная опухоль может быть распространенной солидной опухолью.

Солидные опухоли могут представлять собой новообразования, включая негематологические злокачественные опухоли, содержащие или состоящие из CD25-положительных неопластических клеток. Солидные опухоли могут представлять собой новообразования, включая негематологические злокачественные опухоли, инфильтрованные CD25-положительными клетками, такими как CD25-положительные Т-клетки; в таких солидных опухолях может отсутствовать экспрессия CD25 (т. е. они содержат или состоят из CD25-отрицательных неопластических клеток).

Например, солидная опухоль может быть опухолью с высокими уровнями инфильтрирующих Т-клеток, таких как инфильтрирующие регуляторные Т-клетки (Treg; Ménétrier-Caux, C., et al., Targ Oncol (2012) 7:15–28; Arce Vargas et al., 2017, Immunity 46, 1–10; Tanaka, A., et al., Cell Res. 2017 Jan;27(1):109-118). Соответственно, солидная опухоль может представлять собой рак поджелудочной железы, рак молочной железы, колоректальный рак, рак желудка и пищевода, лейкоз и лимфому, меланому, немелкоклеточный рак легкого, рак яичников, гепатоцеллюлярную карциному, почечно-клеточную карциному и рак головы и шеи.

В некоторых вариантах осуществления пролиферативное нарушение представляет собой Т-клеточную лимфому. В некоторых случаях указанное нарушение представляет собой анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL), такую как ALK-пол или ALK-отр ALCL.

Предполагается, что комбинированные терапии по данному изобретению могут использоваться для лечения различных заболеваний или расстройств, например, характеризующихся сверхэкспрессией опухолевого антигена. Типичные состояния или гиперпролиферативные нарушения включают доброкачественные или злокачественные опухоли; лейкоз, гематологические и лимфоидные злокачественные образования. Другие

включают нейрональные, глиальные, астроцитарные, гипоталамические, железистые, макрофагальные, эпителиальные, стромальные, бластоцелльные, воспалительные, ангиогенные и иммунологические, включая аутоиммунные нарушения и болезнь трансплантат против хозяина (GVHD).

Обычно заболевание или расстройство, подлежащее лечению, представляет собой гиперпролиферативное заболевание, такое как рак. Примеры рака, подлежащего лечению согласно данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, карциному, лимфому, бластому, саркому и лейкоз, или лимфоидные злокачественные образования. Более конкретные примеры таких видов рака включают плоскоклеточный рак (например, плоскоклеточный эпителиальный рак), рак легких, включая мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, аденокарциному легкого и плоскоклеточный рак легкого, рак брюшины, гепатоцеллюлярный рак, 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, рак толстой кишки, рак эндометрия или матки, рак слюнной железы, рак почки, рак предстательной железы, рак вульвы, рак щитовидной железы, гепатокарциному, карциному анального канала, карциному полового члена, а также рак головы и шеи.

Аутоиммунные заболевания, при лечении которых можно использовать комбинированные терапии, включают ревматологические нарушения (такие как, например, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, склеродермия, волчанка, такая как SLE и волчаночный нефрит, полимиозит/дерматомиозит, криоглобулинемия, синдром антифосфолипидных антител и псориатический артрит), остеоартрит, аутоиммунные заболевания 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, первичный склерозирующий холангит и глютенная болезнь), васкулиты (такие как, например, ANCA-ассоциированный васкулит, включая васкулит Черга — Страусс, гранулематоз Вегенера и полиартериит), аутоиммунные неврологические расстройства (такие как, например, рассеянный склероз, опсо-миоклональный синдром, миастения гравис, нейромиелит зрительного нерва, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и аутоиммунные полиневропатии), нарушение функции почек (такие как, например, гломерулонефрит, синдром Гудпасчера и болезнь Бергера), аутоиммунные дерматологические заболевания (такие как, например, псориаз, уртикария, крапивница, вульгарный пемфигус, буллезный пемфигиоид 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), синдром Бехчета, синдром Рейно, трансплантация органов, болезнь трансплантат против хозяина (GVHD) и аутоиммунные эндокринные расстройства (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 предпочтительные такие заболевания включают, например, ревматоидный артрит, язвенный колит, ANCA-ассоциированный васкулит, волчанку, рассеянный склероз, синдром Шегрена, болезнь Грейвса, IDDM, пернициозную анемию, тиреоидит и гломерулонефрит.

В некоторых аспектах субъект имеет пролиферативное заболевание, выбранное из (классических) лимфом

Ходжкина, со смешанным типом клеточности (клетки Ходжкина/Рида-Штернберга: CD25 +/-) или неходжкинской лимфомы, включая В-клеточный хронический лимфолейкоз, диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (FL), мантийноклеточную лимфому (MCL), хроническую лимфоидную лимфому (CLL), В-клеточную лимфому из клеток краевой зоны (MZBL) и лейкозы, такие как волосатоклеточный лейкоз (HCL), вариантная форма волосатоклеточного лейкоза (HCL-v), острый миелоидный лейкоз (AML), анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL), острый лимфобластный лейкоз (ALL), например, положительный по филадельфийской хромосоме ALL (Ph+ALL) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ALL (Ph-ALL) [Fielding A., Haematologica. 2010 Jan; 95(1): 8–12], мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому, Т-клеточный лейкоз/лимфому взрослых или анапластическая крупноклеточную лимфому.

В некоторых аспектах субъект страдает пролиферативным заболеванием, характеризующимся наличием новообразования, содержащего как CD25-положительные, так и CD25-отрицательные клетки.

Пролиферативное заболевание может характеризоваться наличием новообразования, состоящего из CD25-отрицательных неопластических клеток, необязательно, при этом CD25-отрицательные неопластические клетки ассоциированы с CD25-положительными неопластическими клетками, такими как CD25-положительные Т-клетки.

Целевое новообразование или неопластические клетки могут быть всей или частью солидной опухоли.

Солидные опухоли могут представлять собой новообразования, включая негематологические злокачественные опухоли, содержащие или состоящие из CD25-положительных неопластических клеток. Солидные опухоли могут представлять собой новообразования, включая негематологические злокачественные опухоли, инфильтрованные CD25-положительными клетками, такими как CD25-положительные Т-клетки; в таких солидных опухолях может отсутствовать экспрессия CD25 (т. е. они содержат или состоят из CD25-отрицательных неопластических клеток). Солидная опухоль может быть распространенной солидной опухолью.

Например, солидная опухоль может быть опухолью с высокими уровнями инфильтрирующих Т-клеток, таких как инфильтрирующие регуляторные Т-клетки (Treg; Ménétrier-Caux, C., et al., Targ Oncol (2012) 7:15–28; Arce Vargas et al., 2017, Immunity 46, 1–10; Tanaka, A., et al., Cell Res. 2017 Jan;27(1):109-118). Соответственно, солидная опухоль может представлять собой рак поджелудочной железы, рак молочной железы, колоректальный рак, рак желудка и пищевода, лейкоз и лимфому, меланому, немелкоклеточный рак легкого, рак яичников, гепатоцеллюлярную карциному, почечно-клеточную карциному и рак головы и шеи.

Классическая лимфома Ходжкина включает подтипы узловой склерозирующей, с преобладанием лимфоцитов, истощенной лимфоцитами и смешанной клеточностью. Подтип лимфомы Ходжкина может быть не определен. В определенных аспектах пациенты, прошедшие тестирование в соответствии с описанными в настоящем документе способами, имеют лимфому Ходжкина подтипа узловой склерозирующей и смешанной клеточности.

В некоторых аспектах у субъекта имеется диффузная В-крупноклеточная лимфома или периферическая Т-клеточная лимфома, включая подтипы анапластической крупноклеточной лимфомы и ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы.

Отбор пациентов

В некоторых аспектах индивидуумы выбираются как подходящие для лечения с помощью комбинированного лечения перед назначением лечения.

В данном контексте индивидуумы, которых считают подходящими для лечения, представляют собой индивидуумы, которые, как ожидается, получают пользу от лечения или отвечают на него. Индивидуумы могут иметь рак или у них подозревается наличие рака, или быть в группе риска возникновения рака. У индивидуумов мог быть диагностирован рак. В частности, индивидуумы могут иметь лимфому или у них могла подозреваться лимфома или индивидуумы могут быть подвержены риску возникновения лимфомы. В некоторых случаях индивидуумы могут иметь или у них подозревается наличие, или иметь риск возникновения солидного рака, который имеет ассоциированные с опухолью неопухолевые клетки, экспрессирующие CD25, такие как инфильтрирующие клетки, экспрессирующие CD25.

В некоторых аспектах субъекты выбираются на основе количества или характера экспрессии CD25. В некоторых аспектах выбор основан на экспрессии CD25 на поверхности клетки в ткани или структуре, представляющей интерес. Таким образом, в некоторых случаях субъекты выбираются на основании того, что они имеют или подозреваются в наличии, подвержены риску наличия или получили диагноз пролиферативное заболевание, характеризующееся наличием новообразования, содержащего или связанного с клетками, имеющими поверхностную экспрессию CD25. Новообразование может состоять из клеток, имеющих поверхностную экспрессию CD25.

В некоторых аспектах субъекты выбираются на основании того, что у них есть новообразование, содержащее как CD25-положительные, так и CD25-отрицательные клетки. Новообразование может состоять из CD25-отрицательных неопластических клеток, необязательно, при этом CD25-отрицательные неопластические клетки необязательно связаны с CD25-положительными неопластическими клетками, такими как CD25-положительные регуляторные Т-клетки. Новообразование или неопластические клетки могут быть всей или частью солидной опухоли. Сольдная опухоль может быть частично или полностью CD25-отрицательной и может быть инфильтрирована CD25-положительными клетками, такими как CD25-положительные регуляторные Т-клетки. В предпочтительных аспектах солидная опухоль связана с высокими уровнями инфильтрирующих CD25-положительных клеток, таких как регуляторные Т-клетки. В некоторых аспектах солидная опухоль связана с низким уровнем инфильтрирующих CD25-положительных клеток, таких как регуляторные Т-клетки. В некоторых аспектах солидная опухоль не связана с инфильтрирующими CD25-положительными клетками, такими как регуляторные Т-клетки; например, уровни CD25-положительных клеток могут быть ниже предела обнаружения. Сольдная опухоль может быть распространенной солидной опухолью.

В некоторых случаях в конкретной представляющей интерес ткани определяют экспрессию CD25. Например, в образце опухолевой ткани. В некоторых случаях определяют системную экспрессию CD25.

Например, в образце циркулирующей жидкости, такой как кровь, плазма, сыворотка или лимфа.

В некоторых аспектах субъект выбирается как подходящий для лечения из-за наличия экспрессии CD25 в образце. В этих случаях субъекты без экспрессии CD25 могут считаться непригодными для лечения.

В других аспектах уровень экспрессии CD25 используется для выбора субъекта, подходящего для лечения. Если уровень экспрессии мишени выше порогового уровня, субъект считается подходящим для лечения.

В некоторых аспектах субъект определен как подходящий для лечения, если клетки, полученные из опухоли, реагируют с антителами против CD25, как определено с помощью ИНС.

В некоторых аспектах субъект считается пригодным 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 описанных в данном документе аспектах субъект считается подходящим для лечения, если по меньшей мере 5% клеток в образце экспрессируют CD25.

В определенных аспектах мишенью является BCL-2, mTOR или вторичный целевой белок. В некоторых аспектах выбор основан на экспрессии BCL-2, mTOR или вторичного целевого белка.

В некоторых аспектах выбор основан на уровнях как CD25 на поверхности клетки, так и BCL-2, mTOR или вторичного целевого белка.

В некоторых аспектах присутствие CD25 и/или в клетках в образце указывает на то, что индивидуум подходит для лечения комбинацией, содержащей анти-CD25 ADC и анти-BCL-2 агент, ингибитор mTOR или вторичный агент. В других аспектах количество CD25 и/или экспрессия должны быть выше порогового уровня, чтобы указать, что индивидуум подходит для лечения. В некоторых аспектах наблюдение за изменением CD25 и/или локализации в образце по сравнению с контролем указывает на то, что индивидуум подходит для лечения.

В некоторых аспектах индивидуум определен как подходящий для лечения, если клетки, полученные из лимфатических узлов или внеузловых участков, вступают в реакцию с антителами к CD25 и/или как определено с помощью ИНС.

В некоторых аспектах пациент считается пригодным 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 описанных в данном документе аспектах пациент считается пригодным для лечения, если по меньшей мере 10% клеток в образце экспрессируют CD25.

В некоторых аспектах пациент считается пригодным для лечения, если экспрессируется по меньшей мере в 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или более всех клеток в образце. В некоторых описанных в данном документе аспектах пациент считается пригодным для лечения, если экспрессируется по меньшей мере в 10% клеток в образце.

В некоторых аспектах индивидуум выбирается как подходящий для лечения на основании его текущей или предыдущей схемы лечения. В некоторых вариантах осуществления индивидуум выбирается для лечения анти-CD25 ADC, если индивидуум проходил лечение анти-BCL-2 агентом, ингибитором mTOR или вторичным агентом. В некоторых вариантах осуществления индивидуума отбирают для лечения анти-CD25 ADC, если индивидуум получал лечение анти-BCL-2 агентом, ингибитором mTOR или вторичным агентом. В некоторых случаях индивидуум выбирается для лечения, если он невосприимчив к лечению (или дальнейшему лечению) с помощью анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента. В некоторых случаях анти-BCL-2 агентом может быть венетоклакс. В некоторых случаях ингибитором mTOR может быть эверолимус. В некоторых случаях вторичным агентом может быть бортезомиб. В некоторых случаях вторичным агентом может быть бендамустин, копанлисиб, идеалалисиб, пралатрексат, ромидеписин или вориностат. В вариантах осуществления, где индивидуум проходит или проходил лечение с помощью анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента, анти-CD25 ADC можно вводить в комбинации с анти-BCL-2 агентом, ингибитором mTOR или вторичным агентом, или без дальнейшего введения анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента.

В некоторых вариантах осуществления анти-CD25 ADC вводят выбранному индивидууму в комбинации с анти-BCL-2 агентом, ингибитором mTOR или вторичным агентом. В некоторых вариантах осуществления анти-CD25 ADC вводят выбранному индивидууму без продолжения введения анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента. Анти-BCL-2 агент предпочтительно представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор mTOR представляет собой эверолимус. В некоторых случаях вторичным агентом может быть бортезомиб. В некоторых случаях вторичным агентом может быть бендамустин, копанлисиб, идеалалисиб, пралатрексат, ромидеписин или вориностат.

Термин «невосприимчивый к лечению (или дальнейшему лечению) с помощью анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента» используется в данном документе для обозначения того, что заболевание (например, рак) не отвечает или перестает отвечать на введение анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента, вводимого в качестве монотерапии. В некоторых вариантах осуществления индивидуумы с рефрактерной NHL идентифицируются с использованием критериев оценки ответа, описанных в Cheson et al., 2014 (South Asian J Cancer. 2014 Jan-Mar; 3 (1): 66–70). В этом документе не отвечающие на лечение индивидуумы определяются как те, у которых имеется либо (i) увеличение на >50% от надира суммы произведений диаметров любого ранее идентифицированного аномального узла, либо (ii) появление любого нового поражения во время или по окончании терапии. В некоторых вариантах осуществления индивидуумы с рефрактерной лейкемией идентифицируются как пациенты со стабильным или прогрессирующим заболеванием, которые завершили один полный цикл лечения, или как пациенты, которые достигают частичного ответа после двух или более полных циклов лечения.

Образцы

Образец может содержать или может быть получен из: некоторого количества крови; некоторого количества сыворотки, полученной из крови индивидуума, которая может включать жидкую часть крови, полученную после удаления фибринового сгустка и клеток крови; некоторого количества поджелудочного сока; образца ткани или биопсии; или клетки, выделенной от указанного индивидуума.

Образец может быть взят из любой ткани или физиологической жидкости. В определенных аспектах образец может включать или может быть получен из образца ткани, биопсии, резекции или выделенных клеток от указанного индивидуума.

В определенных аспектах образец представляет собой образец ткани. Образец может быть образцом опухолевой ткани, такой как ткань злокачественной опухоли. Образец мог быть получен при биопсии опухоли. В некоторых аспектах образец представляет собой образец лимфоидной ткани, такой как образец лимфоидного поражения или биоптат лимфатического узла. В некоторых случаях образец представляет собой биоптат кожи.

В некоторых аспектах образец берут из физиологической жидкости, более предпочтительно из жидкости, циркулирующей по организму. Соответственно, образец может быть образцом крови или лимфы. В некоторых случаях образец представляет собой образец мочи или образец слюны.

В некоторых случаях образец представляет собой образец крови или образец, полученный из крови. Образец, полученный из крови, может представлять собой выбранную фракцию крови индивидуума, например, выбранную фракцию, содержащую клетки, или фракцию плазмы или сыворотки.

Выбранная фракция, содержащая клетки, может содержать представляющие интерес типы клеток, которые могут включать лейкоциты (WBC), в частности, мононуклеарные клетки периферической крови (PBC) и/или гранулоциты, и/или эритроциты (RBC). Соответственно, способы согласно данному изобретению могут включать обнаружение первого целевого полипептида или нуклеиновой кислоты в крови, в лейкоцитах, мононуклеарных клетках периферической крови, гранулоцитах и/или красных кровяных тельцах.

Образец может быть свежим или архивным. Например, архивная ткань может быть получена при первичном установлении диагноза у пациента или при биопсии при рецидиве. В некоторых аспектах образец представляет собой свежеполученный биоптат.

Первым целевым полипептидом может быть CD25.

Статус индивидуума

Индивидуум может быть животным, млекопитающим, плацентарным млекопитающим, сумчатым животным (например, кенгуру, вомбат), однопроходным животным (например, утконосом), грызуном (например, морской свинкой, хомяком, крысой, мышью), представителем подсемейства мышиных (например, мышь), зайцеобразным (например, кролик), представителем семейства птичьих (например, птица), представителем семейства псовых (например, собака), представителем семейства кошачьих (например, кошка), представителем семейства лошадиных (например, лошадь), представителем подотряда свинообразных (например, свинья), представителем овечьих (например, овца), крупным рогатым скотом (например, корова), приматом, представителем мартышкообразных обезьян (например, мартышка или обезьяна), обезьяна (например, мартышка, бабуин), представителем человекообразных обезьян (например, горилла, шимпанзе, орангутанг, гиббон) или человеком.

Кроме того, индивидуум может иметь любую форму своего развития, например, плод. В одном предпочтительном варианте осуществления индивидуумом является человек. Термины «субъект», «пациент» и «индивидуум» используются в данном документе взаимозаменяемо.

В некоторых аспектах, описанных в данном документе, индивидуум имеет или у него подозревается наличие риска рака или индивидуум был идентифицирован как подверженный риску рака. В некоторых аспектах, описанных в данном документе, у индивидуума уже диагностирован рак. У индивидуума может быть уже диагностировано пролиферативное заболевание, характеризующееся наличием новообразования, содержащего как CD25-положительные, так и CD25-отрицательные клетки.

Проллиферативное заболевание может характеризоваться наличием новообразования, состоящего из CD25-отрицательных неопластических клеток, необязательно, при этом CD25-отрицательные неопластические клетки ассоциированы с CD25-положительными неопластическими клетками, такими как CD25-положительные Т-клетки.

В некоторых случаях у индивидуума уже диагностирована солидная опухоль, содержащая инфильтрирующие клетки, экспрессирующие CD25+.

Солидные опухоли могут представлять собой новообразования, включая негематологические злокачественные опухоли, содержащие или состоящие из CD25-положительных неопластических клеток. Солидные опухоли могут представлять собой новообразования, включая негематологические злокачественные опухоли, инфильтрованные CD25-положительными клетками, такими как CD25-положительные Т-клетки; в таких солидных опухолях может отсутствовать экспрессия CD25 (т. е. они содержат или состоят из CD25-отрицательных неопластических клеток). Солидная опухоль может быть распространенной солидной опухолью.

Например, солидная опухоль может быть опухолью с высокими уровнями инфильтрирующих Т-клеток, таких как инфильтрирующие регуляторные Т-клетки (Treg; Ménétrier-Caux, C., et al., Targ Oncol (2012) 7:15–28; Arce Vargas et al., 2017, Immunity 46, 1–10; Tanaka, A., et al., Cell Res. 2017 Jan;27(1):109-118). Соответственно, солидная опухоль может представлять собой рак поджелудочной железы, рак молочной железы, колоректальный рак, рак желудка и пищевода, лейкоз и лимфому, меланому, немелкоклеточный рак легкого, рак яичников, гепатоцеллюлярную карциному, почечно-клеточную карциному и рак головы и шеи.

Индивидуум может получать или получал терапевтическое лечение этого рака. Субъект ранее мог получать, а мог и не получать ADCX25. В некоторых случаях рак представляет собой лимфому, в том числе неходжкинскую лимфому.

Индивидуум может получать или получал лечение с помощью анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента. В некоторых случаях индивидуум может быть невосприимчив к лечению (или дальнейшему лечению) с помощью анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента. В некоторых случаях анти-BCL-2 агентом может быть венетоклакс. В некоторых случаях ингибитором mTOR

может быть эверолимус. В некоторых случаях вторичным агентом может быть бортезомиб. В некоторых случаях вторичным агентом может быть бендамустин, копанлисиб, идеалалисиб, пралатрексат, ромидеписин или вориностат. В вариантах осуществления, где индивидуум проходит или проходил лечение с помощью анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента, анти-CD25 ADC можно вводить в комбинации с анти-BCL-2 агентом, ингибитором mTOR или вторичным агентом, или без дальнейшего введения анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента.

Контроли

В некоторых аспектах целевая экспрессия у индивидуума сравнивается с целевой экспрессией в контроле. Контроли полезны для подтверждения достоверности окрашивания и выявления экспериментальных артефактов.

В некоторых случаях контроль может быть эталонным образцом или эталонным набором данных. Эталоном может быть образец, который ранее был получен от человека с известной степенью пригодности. Эталоном может быть набор данных, полученный в результате анализа эталонного образца.

Контроли могут быть положительными контролями, в которых, как известно, целевая молекула присутствует или экспрессируется на высоком уровне, или отрицательными контролями, в которых известно, что целевая молекула отсутствует или экспрессируется на низком уровне.

Контроли могут представлять собой образцы тканей, взятых у людей, которые, как известно, получают пользу от лечения. Ткань может быть того же типа, что и исследуемый образец. Например, образец опухолевой ткани от индивидуума можно сравнить с контрольным образцом опухолевой ткани от индивидуума, о котором известно, что он подходит для лечения, например, от индивидуума, который ранее отвечал на лечение.

В некоторых случаях контроль может быть образцом, полученным от того же человека, что и исследуемый образец, но из ткани, которая, как известно, является здоровой. Таким образом, образец раковой ткани от индивидуума можно сравнить с образцом незлокачественной ткани.

В некоторых случаях контроль представляет собой образец клеточной культуры.

В некоторых случаях исследуемый образец анализируют перед инкубацией с антителом, чтобы определить уровень фонового окрашивания, свойственного этому образцу.

В некоторых случаях используется изотипический контроль. В изотипических контролях используются антитела того же класса, что и специфические целевые антитела, но они не вступают в иммунную реакцию с образцом. Такие контроли полезны для различения неспецифических взаимодействий целевого специфического антитела.

Такие способы могут включать интерпретацию морфологии и иммуногистохимии гематопатологом для обеспечения точной интерпретации результатов исследования. Указанный способ может включать

подтверждение того, что профиль экспрессии коррелирует с ожидаемым профилем. Например, когда анализируется количество экспрессии CD25 и/или BCL-2, mTOR или вторичного целевого белка, способ может включать подтверждение того, что в исследуемом образце экспрессия наблюдается как окрашивание мембраны с цитоплазматическим компонентом. Способ может включать подтверждение того, что отношение целевого сигнала к шуму выше порогового уровня, что позволяет четко различать специфические и неспецифические фоновые сигналы.

Способы лечения

Термин «лечение», используемый в данном документе в контексте лечения патологического состояния, обычно относится к лечению и терапии, будь то человека или животного (например, в ветеринарии), при которых достигается некоторый желаемый терапевтический эффект, например, торможение прогрессирования патологического состояния и включает снижение скорости прогрессирования, остановку скорости прогрессирования, регресс патологического состояния, улучшение патологического состояния и излечение патологического состояния. Лечение в качестве профилактической меры (т. е. профилактика, предотвращение) также включено.

Используемый в данном документе термин «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» относится к тому количеству активного соединения или материала, композиции или дозы, включающей активное соединение, которое эффективно для получения некоторого желаемого терапевтического эффекта, соразмерного с разумным соотношением польза/риск при введении в соответствии с желаемой схемой лечения.

Аналогично, термин «профилактически эффективное количество» относится к тому количеству активного соединения или материала, композиции или дозы, включающей активное соединение, которое эффективно для получения некоторого желаемого профилактического эффекта, соразмерного с разумным соотношением польза/риск при введении в соответствии с желаемой схемой лечения.

В данном документе описаны способы терапии. Также предлагается способ лечения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества анти-CD25 ADC и анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента. Термин «терапевтически эффективное количество» означает количество, достаточное для того, чтобы продемонстрировать пользу для субъекта. Такая польза может заключаться по меньшей мере в облегчении по меньшей мере одного симптома. Фактическое вводимое количество, а также скорость и продолжительность введения будут зависеть от природы и тяжести того патологического состояния, которое подлежит лечению. Назначение лечения, например, решение о дозе, находится в сфере ответственности врачей общей практики и других врачей. Субъект мог быть обследован для определения его соответствия критериям возможности получения лечения согласно способам, описанным в данном документе. Способ лечения может включать этап определения того, существует ли возможность у субъекта получать лечение, с помощью способа, описанного в данном документе.

Анти-CD25 ADC содержит антитело к CD25. Антитело к CD25 может представлять собой HuMax-TAC™. ADC может содержать лекарственное средство, которое представляет собой димер PBD. ADC может

представлять собой анти-CD25-ADC, в частности ADCX25 или ADCT-301 (камиданлумаб тезирин). ADC может представлять собой ADC, как описано в WO2014/057119.

Анти-BCL-2 агентом может быть венетоклакс (ABT-199), навитоклакс (ABT-263), ABT-737, S55746/BCL201 и облимурсен (G3139). Предпочтительным анти-BCL-2 агентом является венетоклакс (ABT-199).

Ингибитор mTOR может представлять собой эверолимус (RAD001), сиролимус (рапамицин), CCI-779 (темсиролимус), ридафоролимус (AP-23573), NVP-BEZ235 (дактолизиб), BGT226, SF1126, гедатолисиб, омипалисиб, XL765, KU-0063794, олеуропеин агликон, AZD8055, AZD2014, AZD 3147, сапанисертиб (INK128/MLN0128), OSI027, торин 1, торин 2, торкиниб (PP242), WYE687, ETP45658, PF05212384, PF04691502, XL388, eCF309, рапалинк-1 или рапалинк-2.

Вторичный агент может представлять собой:

- (a) бендамустин;
- (b) ингибитор фосфоинозитид-3-киназы, такой как копанлисиб, идедалисиб, дувелисиб, тазелисиб, бупарлисиб, альпелисиб, умбралисиб, дактолизиб и воксталисиб;
- (c) ингибитор протеасом, такой как бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб, опрозомиб и салиноспирамид А;
- (d) антифолат, такой как пралатрексат, метотрексат, пеметрексед и ралтитрексед; или
- (e) ингибитор HDAC, такой как ромидеписин, вориносат, абексинасат, белиносат (PXD101), LAQ824, панобиносат (LBH589), энтиносат (MS-275), тацедиалин (CI994) и моцетиносат (MGCD0103).

Лечение может включать введение комбинации анти-CD25 ADC / анти-BCL-2 агента отдельно или в дополнительной комбинации с другими видами лечения, одновременно или последовательно, в зависимости от патологического состояния, подлежащего лечению.

Типовой способ лечения комбинацией анти-CD25 ADC плюс анти-BCL2 включает следующие этапы:

- (1) идентификация индивидуума, который лечился или лечится с помощью анти-BCL-2 агента, таким как венетоклакс;
- (2) введение индивидууму анти-CD25 ADC, такого как ADCx25; и, необязательно,
- (3) введение индивидууму агента анти-BCL-2, такого как венетоклакс, в комбинации с анти-CD25 ADC (например, одновременно с ADC или после ADC).

Типовой способ лечения с помощью комбинации анти-CD25 ADC плюс ингибитор mTOR включает следующие этапы:

- (1) идентификация индивидуума, который лечился или лечится ингибитором mTOR, таким как эверолимус;
- (2) введение индивидууму анти-CD25 ADC, такого как ADCx25; и, необязательно,
- (3) введение индивидууму ингибитора mTOR, такого как эверолимус, в комбинации с анти-CD25 ADC (например, одновременно с ADC или после ADC).

Типовой способ лечения с помощью комбинации анти-CD25 ADC плюс вторичный агент включает следующие этапы:

- (1) идентификация индивидуума, который лечился или лечится вторичным агентом, таким как бендамустин, копанлисиб, идедалисиб, бортезомиб, пралатрексат, ромидеписин или вориностат;
- (2) введение индивидууму анти-CD25 ADC, такого как ADCx25; и, необязательно,
- (3) введение пациенту вторичного агента, такого как бендамустин, копанлисиб, идедалисиб, бортезомиб, пралатрексат, ромидеписин или вориностат в комбинации с анти-CD25 ADC (например, одновременно с ADC или после ADC).

Примеры лечения и терапии включают, но не ограничиваются ими, химиотерапию (введение активных агентов, включая, например, лекарственные средства, такие как химиотерапевтические средства); оперативное вмешательство; и лучевая терапия.

«Химиотерапевтический агент» представляет собой химическое соединение, используемое при лечении рака, независимо от механизма действия. Классы химиотерапевтических средств включают, но не ограничиваются ими: алкилирующие агенты, антиметаболиты, растительные алкалоиды веретенового яда, цитотоксические/противоопухолевые антибиотики, ингибиторы топоизомеразы, антитела, фотосенсибилизаторы и ингибиторы киназ. Химиотерапевтические агенты включают соединения, используемые в «таргетной терапии» и обычной химиотерапии.

Примеры химиотерапевтических агентов включают: леналидомид (REVLIMID®, Celgene), вориностат (ZOLINZA®, Merck), панобиностат (FARYDAK®, Novartis), моцетиностат (MGCD0103), эверолимус (ZORTRESS®, CERTICAN®, Novartis), бендамустин (TREAKISYM®, RIBOMUSTIN®, LEVACT®, TREANDA®, Mundipharma International), эрлотиниб (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), доцетаксел (TAXOTERE®, Sanofi-Aventis), 5-FU (фторурацил, 5-фторурацил, CAS № 51-21-8), гемцитабин (GEMZAR®, Lilly), PD-0325901 (CAS № 391210-10-9, Pfizer), цисплатин (цис-диамин, дихлороплатин (II), CAS № 15663-27-1), карбоплатин (CAS № 41575-94-4), паклитаксел (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), трастузумаб (HERCEPTIN®, Genentech), темозоломид (4-метил-5-оксо-2,3,4,6,8-пентазабицикло [4.3.0] нона-2,7,9-триен-9-карбоксамида, CAS № 85622-93-1, TEMODAR®, TEMODAL®, Schering Plough), тамоксифен ((Z)-2-[4-(1,2-дифенилбут-1-енил)фенокси]-N,N-диметилэтанамин, NOLVADEX®, ISTUBAL®, VALODEX®) и доксорубин (ADRIAMYCIN®), Akti-1/2, HPPD, а также рапамицин.

Другие примеры химиотерапевтических средств включают: оксалиплатин (ELOXATIN®, Sanofi), бортезомиб (VELCADE®, Millennium Pharm.), сутент (SUNITINIB®, SU11248, Pfizer), летрозол (FEMARA®, Novartis), иматиниба мезилат (GLEEVEC®, 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), PTK787/ZK 222584 (Novartis), фулвестрант (FASLODEX®, AstraZeneca), лейковорин (фолиевая кислота), рапамицин (сиролимус, RAPAMUNE®, Wyeth), лапатиниб (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), лонафарниб (SARASAR™, SCH 66336, Schering Plough), сорафениб (NEXAVAR®, BAY43-9006, Bayer Labs), гефитиниб (IRESSA®, AstraZeneca), иринотекан (CAMPTOSAR®, CPT-11, Pfizer), типифарниб (ZARNESTRA™, Johnson & Johnson), ABRAXANE™ (без кремофора), альбуминовые наноконструкции

паклитаксела (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, IL), вандетаниб (rINN, ZD6474, ZACTIMA®, AstraZeneca), хлорамбуцил, AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), темсиролимус (TORISEL®, Wyeth), пазопаниб (GlaxoSmithKline), канфосфамид (TELCYTA®, Telik), тиотепа и циклофосфамид (CYTOXAN®, NEOSAR®); алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, включая альтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилентиофосфорамид и триметилмеламин; ацетогенины (особенно буллатацин и буллатацинон); камптотецин (включая синтетический аналог топотекан); бриостатин; каллистатин; CC-1065 (включая его синтетические аналоги адозелезин, карзелезин и бизелезин); криптофицины (в частности, криптофицин 1 и криптофицин 8); доластатин; дуокармицин (включая синтетические аналоги KW-2189 и CB1-TM1); элеутеробин; панкреатистатин; саркодиктин; спонгистатин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорфосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, гидрохлорид оксида мехлорэтамина, мелфалан, новембихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урамустин; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин и ранимустин; антибиотики, такие как эндиновые антибиотики (например, калихеамицин, калихеамицин гаммаII, калихеамицин омегаII (*Angew Chem. Intl. Ed. Engl.* (1994) 33:183-186); динемидин, динемидин А; бисфосфонаты, такие как клодронат; эсперамицин; а также хромофор неокарзиностатина и родственные хромопротеин эндиновые хромофоры антибиотика), аклациномицины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, карабицин, карминомицин, карзинофилин, хромомицин, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, морфолинодоксорубицин, цианоморфолинодоксорубицин, 2-пирролинодоксорубицин и дезоксидоксорубицин), эпирубицин, эзорубицин, 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, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; андрогены, такие как калустерон, дромостанолон пропионат, эпитиостанол, мепитиостан, тестолактон; анти-надпочечники, такие как аминоклутетимид, митотан, трилостан; восполнитель фолиевой кислоты, такой как фролиновая кислота; ацеглатон; гликозид альдофосфамида; аминоклевулиновая кислота; энилурацил; амсакрин; бестрабуцил; бисантрен; эдатрексат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; эльфортин; эллиптиния ацетат; эпотилон; этоглуцид; нитрат галлия; гидроксимочевина; лентинан; лониданин; майтанзиноиды, такие как майтанзин и ансамитоцины; митогуазон; митоксантрон; мопиданмол; нитраерин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; лозоксантрон; подофиллиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарбазин; полисахаридный комплекс PSK® (JHS Natural Products, Юджин, штат Орегон); разоксан; ризоксин; сизофиран; спирогерманий; тенуазоновая кислота; триазиквон; 2,2',2''-трихлортриэтиламин; трихотесены (особенно токсин Т-2, верракурин А, роридин А и ангидин); уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид («Ara-C»); циклофосфамид; тиотепа; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платины, такие как цисплатин и карбоплатин; винбластин; этопозид (VP-16); ифосфамид; митоксантрон; винкрестин; винорелбин (NAVELBINE®); новантрон; тенипозид; эдатрексат; дауномицин; аминоклутерин; капецитабин (XELODA®, Roche); ибандронат; CPT-11; ингибитор топоизомеразы RFS 2000; диформетилорнитин (DMFO); ретиноиды, такие как ретиноевая

кислота; и фармацевтически приемлемые соли, кислоты и производные любого из вышеперечисленных веществ. Можно применять комбинации агентов, такие как CHP (доксорубин, преднизон, циклофосфамид) или CHOP (доксорубин, преднизон, циклофосфамид, винкристин).

В определение «химиотерапевтического агента» также включены: (i) антигормональные агенты, которые регулируют или ингибируют действие гормонов на опухоли, такие как антиэстрогены и селективные модуляторы рецепторов эстрогена (SERM), включая, например, тамоксифен (включая NOLVADEX®; цитрат тамоксифена), ралоксифен, дролоксифен, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY117018, онапристон и FARESTON® (цитрат торемифина); (ii) ингибиторы ароматазы, которые ингибируют фермент ароматазу, регулирующий выработку эстрогена в надпочечниках, такие как, например, 4(5)-имидазолы, аминоглутетимид, MEGASE® (мегестрол ацетат), AROMASIN® (экземестан; Pfizer), форместан, фадрозол, RIVISOR® (ворозол), FEMARA® (летрозол; Novartis) и ARIMIDEX® (анастрозол; AstraZeneca); (iii) антиандрогены, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид, лейпролид и гозерелин; а также троксацитабин (аналог 1,3-диоксолан нуклеозида цитозина); (iv) ингибиторы протеинкиназы, такие как ингибиторы MEK (WO 2007/044515); (v) ингибиторы липидкиназы; (vi) антисмысловые олигонуклеотиды, особенно те, которые ингибируют экспрессию генов в сигнальных путях, участвующих в aberrантной пролиферации клеток, например, PKC-альфа, Raf и H-Ras, такие как облимержен (GENASENSE®, Genta Inc.); (vii) рибозимы, такие как ингибиторы экспрессии VEGF (например, ANGIOZYME®) и ингибиторы экспрессии HER2; (viii) вакцины, такие как вакцины для генной терапии, например, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®, и VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; ингибиторы топоизомеразы I, такие как LURTOTECAN®; ABARELIX® tmRH; (ix) антиангиогенные агенты, такие как бевацизумаб (AVASTIN®, Genentech); и фармацевтически приемлемые соли, кислоты и производные любого из вышеперечисленных веществ.

Также в определение «химиотерапевтический агент» включены терапевтические антитела, такие как алемтузумаб (Campath), бевацизумаб (AVASTIN®, Genentech); цетуксимаб (ERBITUX®, Imclone); панитумумаб (VECTIBIX®, Amgen), пертузумаб (PERJETA™, OMNITARG™, 2C4, Genentech), трастузумаб (HERCEPTIN®, Genentech), MDX-060 (Medarex) и конъюгат антитела с лекарственным средством, гемтузумаб озогамидин (MYLOTARG®, Wyeth).

Гуманизированные моноклональные антитела с терапевтическим потенциалом в качестве химиотерапевтических агентов в комбинации с конъюгатами по настоящему описанию включают: алемтузумаб, аполизумаб, азелизумаб, атлизумаб, бапинеузумаб, бевацизумаб, биватузумаб мертансин, кантузумаб мертансин, седелизумаб, цертолизумаб пегол, цидфузитузумаб, цидтузумаб, даклизумаб, экулизумаб, эфализумаб, эпратузумаб, эрлизумаб, фельвизумаб, фонтолизумаб, гемтузумаб озогамидин, инотузумаб озогамидин, ипилимумаб, лабетузумаб, линтузумаб, матузумаб, меполизумаб, мотавизумаб, мотовизумаб, натализумаб, нимотузумаб, ноловизумаб, нумавизумаб, омализумаб, паливизумаб, пасколизумаб, пекфузитузумаб, пектузумаб, пертузумаб, пекселизумаб, раливизумаб, ранибизумаб, ресливизумаб, реслизумаб, ресивизумаб, ровелизумаб, руплизумаб, сибротузумаб, сиплизумаб, сонтузумаб, такатузумаб, тетраксетан, тадоцизумаб, тализумаб, тефибазумаб, тоцилизумаб, торализумаб, трастузумаб, тукотузумаб целмолейкин, тукуситузумаб, умавизумаб, уртоксазумаб и визилизумаб.

Композиции согласно настоящему изобретению предпочтительно представляют собой фармацевтические

композиции. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению и для применения согласно настоящему изобретению могут содержать, помимо активного ингредиента, т.е. конъюгированного соединения, 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 влиять на эффективность активного ингредиента. Точные характеристики носителя или другого материала будет зависеть от пути введения, который может быть пероральным или инъекционным, например, кожная, подкожная или внутривенная инъекция.

Фармацевтические композиции для перорального введения могут быть в форме таблеток, капсул, порошка или жидкости. Таблетка может содержать твердый носитель или адъювант. Жидкие фармацевтические композиции обычно содержат жидкий носитель, такой как вода, вазелин, животные или растительные масла, минеральное масло или синтетическое масло. Могут быть включены 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, не содержащего пирогенов и имеющего подходящие pH, изотоничность и стабильность. Специалисты в данной области техники могут с успехом приготовить пригодные растворы с применением, например, изотонических носителей, таких как хлорид натрия для инъекций, раствор Рингера для инъекций, лактата Рингера для инъекций. При необходимости могут быть включены консерванты, стабилизаторы, буферы, антиоксиданты и/или другие добавки.

Доза

Специалисту в данной области техники будет понятно, что пригодные дозы анти-CD25 ADC и/или анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента и композиции, содержащие эти активные элементы, могут варьироваться от субъекта к субъекту. Определение оптимальной дозы обычно включает принцип уравнивания уровня терапевтического эффекта с любым риском или вредными побочными эффектами. Выбранный уровень дозы будет зависеть от множества факторов, включая, помимо прочего, активность конкретного соединения, способ введения, время введения, скорость выведения соединения, продолжительность лечения и наличие других лекарственных препаратов, соединений и/или материалов, применяемых в комбинации, тяжесть патологического состояния и вид, пол, возраст, вес, патологическое состояние, общее состояние здоровья и предшествующий медицинский анамнез субъекта. Количество соединения и способ введения в конечном итоге будут определяться врачом, ветеринаром или клиницистом, хотя обычно дозу выбирают для достижения локальных концентраций в месте действия, в результате чего получают желаемый эффект без существенного вредного воздействия или нежелательных побочных эффектов.

В некоторых аспектах доза анти-CD25 ADC определяется экспрессией CD25, наблюдаемой 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 анти-CD25 ADC. Например, высокий уровень экспрессии CD25 может указывать на то, что пригодной будет более высокая доза анти-CD25 ADC.

В некоторых случаях высокий уровень экспрессии CD25 может указывать на необходимость введения другого агента в дополнение к анти-CD25 ADC. Например, введение анти-CD25 ADC в комбинации с химиотерапевтическим агентом. Высокий уровень экспрессии CD25 может указывать на более агрессивную терапию.

В некоторых аспектах доза анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента определяется экспрессией, наблюдаемой в образце, полученном от субъекта. Таким образом, уровень или локализация экспрессии в образце может указывать на то, что требуется более высокая или более низкая доза анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента. Например, высокий уровень экспрессии BCL-2, mTOR или вторичного целевого белка может указывать на то, что будет пригодной более высокая доза анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента. В некоторых случаях высокий уровень экспрессии BCL-2, mTOR или вторичного целевого белка может указывать на необходимость введения другого агента в дополнение к анти-BCL-2 агенту, ингибитору mTOR или вторичному агенту. Например, введение анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента в комбинации с химиотерапевтическим агентом. Высокий уровень экспрессии BCL-2, mTOR или вторичного целевого белка может указывать на более агрессивную терапию.

Введение можно осуществлять одной дозой, непрерывно или периодически (например, разделенными дозами с соответствующими интервалами) на протяжении всего курса лечения. Способы определения наиболее эффективных средств и доз хорошо известны специалистам в данной области техники и будут варьироваться в зависимости от состава, применяемого для терапии, цели терапии, целевой клетки (клеток), подвергаемой лечению, а также субъекта, подвергаемого лечению. Однократное или многократное введение может быть выполнено с выбором уровня дозы и схемы лечащим врачом, ветеринаром или клиницистом.

Обычно пригодная доза каждого активного соединения находится в диапазоне от около 100 нг до около 25 мг (более типично от около 1 мкг до около 10 мг) на килограмм веса тела субъекта в день. Когда активное соединение представляет собой соль, сложный эфир, амид, пролекарство или подобное вещество, вводимое количество рассчитывается на основе исходного соединения, и поэтому фактический вес, который нужно учитывать, увеличивается пропорционально.

В одном из вариантов осуществления каждое активное соединение вводят субъекту-человеку согласно следующей схеме введения: около 100 мг 3 раза в день.

В одном из вариантов осуществления каждое активное соединение вводят субъекту-человеку согласно следующей схеме введения: около 150 мг 2 раза в день.

В одном из вариантов осуществления каждое активное соединение вводят субъекту-человеку согласно следующей схеме введения: около 200 мг 2 раза в день.

Однако в одном варианте осуществления каждое соединение-конъюгат вводят субъекту-человеку согласно следующей схеме введения: около 50 мг или около 75 мг, 3 или 4 раза в день.

В одном варианте осуществления каждое соединение-конъюгат вводят субъекту-человеку согласно следующей схеме введения: около 100 мг или около 125 мг, 2 раза в день.

Для анти-CD25 ADC, когда анти-CD25 ADC представляет собой PBD, несущий ADC, количества доз, описанные выше, могут применяться к конъюгату (включая фрагмент PBD и линкер к антителу) или к эффективному количеству предлагаемого соединения PBD, например, количество соединения, которое высвобождается после расщепления линкера.

Анти-CD25 ADC содержит антитело к CD25. Антитело к CD25 может представлять собой HuMax-TACTM. ADC может содержать лекарственное средство, которое представляет собой димер PBD. ADC может представлять собой анти-CD25-ADC, в частности ADCX25 или ADCT-301. ADC может представлять собой ADC, как описано в WO2014/057119.

Анти-BCL-2 агентом может быть венетоклакс (ABT-199), навитоклакс (ABT-263), ABT-737, S55746/BCL201 и облимерсен (G3139). Предпочтительным анти-BCL-2 агентом является венетоклакс (ABT-199).

Ингибитор mTOR может представлять собой эверолимус (RAD001), сиролимус (рапамицин), CCI-779 (темсиролимус), ридафоролимус (AP-23573), NVP-BEZ235 (дактолизиб), BGT226, SF1126, гедатолисиб, омипалисиб, XL765, KU-0063794, олеуропеин агликон, AZD8055, AZD2014, AZD 3147, сапанисертиб (INK128/MLN0128), OSI027, торин 1, торин 2, торкиниб (PP242), WYE687, ETP45658, PF05212384, PF04691502, XL388, eCF309, рапалинк-1 или рапалинк-2.

Вторичный агент может представлять собой:

- (a) бендамустин;
- (b) ингибитор фосфоинозитид-3-киназы, такой как копанлисиб, идеалисиб, дувелисиб, тазелисиб, бупарлисиб, альпелисиб, умбралисиб, дактолисиб и воксталисиб;
- (c) ингибитор протеасом, такой как бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб, опрозомиб и салиноспирамид А;
- (d) антифолат, такой как пралатрексат, метотрексат, пеметрексед и ралтитрексед; или
- (e) ингибитор HDAC, такой как ромидепсин, воринонестат, абексинастат, белинонестат (PXD101), LAQ824, панобинонестат (LBH589), энтинонестат (MS-275), тацедиалин (CI994) и моцетинастат (MGCD0103).

Антитела

Термин «антитело» в данном документе используется в самом широком смысле и, в частности, охватывает моноклональные антитела, поликлональные антитела, димеры, мультимеры, мультиспецифические антитела (например, биспецифические антитела), интактные антитела (также описываемые как «полноразмерные» антитела) и фрагменты антител, если они проявляют желаемую биологическую активность, например, способность связывать CD25 (Miller *et al* (2003) *Jour. of Immunology* 170:4854-4861). Антитела могут быть мышинными, человеческими, гуманизированными, химерными или происходить от других видов, таких как кролик, коза, овца, лошадь или 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, 5th Ed.*, Garland Publishing, New York). Целевой антиген обычно имеет множество сайтов связывания, также называемых эпитопами, распознаваемых областями, определяющими комплементарность (CDR) на множестве антител. Каждое антитело, которое специфически связывается с разными эпитопами, имеет разную структуру. Таким образом, один антиген может иметь более одного соответствующего антитела. Антитело может содержать полноразмерную молекулу иммуноглобулина или иммунологически активную часть полноразмерной молекулы иммуноглобулина, *то есть*, молекулу, которая содержит антигенсвязывающий сайт, который иммуноспецифически связывает антиген представляющей интерес мишени или ее части, при этом такие мишени включают, помимо прочего, раковые клетки или клетки, которые продуцируют 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), подкласса или аллотипа (например, человеческий G1m1, G1m2, G1m3, не-G1m1 [то есть любой аллотип, отличный от 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 от любого вида, включая человеческое, мышинное или кроличье происхождение.

«Фрагменты антител» включают часть полноразмерного антитела, обычно его антигенсвязывающую или вариабельную область. Примеры фрагментов антител включают фрагменты Fab, Fab', F(ab')₂ и scFv; диатела; линейные антитела; фрагменты, продуцируемые библиотекой экспрессии Fab, антиидиотипические (анти-Id) антитела, CDR (область, определяющая комплементарность) и эпитоп-связывающие фрагменты любого из вышеперечисленных элементов, которые иммуноспецифически связываются с антигенами раковых клеток, вирусными антигенами или микробными антигенами, одноцепочечными молекулами антител; а также мультиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител.

Используемый в данном документе термин «моноклональное антитело» относится к антителу, полученному из популяции по существу гомогенных антител, т.е. отдельные антитела, составляющие популяцию, являются идентичными, за исключением возможных встречающихся в природе 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 различные антитела, направленные против разных детерминант (эпитопов), каждое моноклональное антитело направлено против одной детерминанты на антигене. В дополнение к их специфичности моноклональные антитела имеют то преимущество, что они могут быть синтезированы без контаминации другими антителами. Термин-модификатор «моноклональное» указывает на характер антитела как полученного из по существу гомогенной популяции антител и не должен толковаться как требующий получения антитела каким-либо конкретным способом. Например, моноклональные антитела, которые будут применяться в соответствии с настоящим изобретением, могут быть получены гибридомным методом, впервые описанным в публикации Kohler *et al* (1975) *Nature* 256:495, или могут быть получены методами рекомбинантной ДНК (см. US 4816567). Моноклональные антитела также могут быть выделены из библиотек фаговых антител с помощью методик, описанных в публикациях Clackson *et al* (1991) *Nature*, 352:624-628; Marks *et al* (1991) *J. Mol. Biol.*, 222:581-597, или от трансгенных мышей, несущих полностью

человеческую иммуноглобулиновую систему (Lonberg (2008) *Curr. Opinion* 20(4):450-459).

Моноклональные антитела в данном документе, в частности, включают «химерные» антитела, в которых часть тяжелой и/или легкой цепи идентична или гомологична соответствующим последовательностям в антителах, происходящих от определенного вида или принадлежащих к конкретному классу или подклассу антител, а остальная часть цепи (цепей) идентична или гомологична соответствующим последовательностям в антителах, происходящих от другого вида или принадлежащих к другому классу или подклассу антител, а также фрагментам таких антител, при условии, что они проявляют желаемую биологическую активность (см. US 4816567; а также Morrison *et al* (1984) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855). Химерные антитела включают «приматизированные» антитела, содержащие антигенсвязывающие последовательности переменного домена, полученные от приматов, не относящихся к человеку (например, старосветские мартишки или обезьяны), и последовательности константных областей человека.

«Интактное антитело» в данном документе 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 быть константными доменами нативной последовательности (например, константными доменами нативной последовательности человека) или их вариантом аминокислотной последовательности. Интактное антитело может иметь одну или большее количество «эффекторных функций», которые относятся к той биологической активности, которая приписывается области Fc (область Fc с нативной последовательностью или область Fc варианта аминокислотной последовательности) антитела. Примеры эффекторных функций антитела включают связывание C1q; комплемент-зависимая цитотоксичность; связывание с рецептором Fc; антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность (ADCC); фагоцитоз; а также подавление активности рецепторов клеточной поверхности, таких как рецептор В-клеток и BCR.

В зависимости от аминокислотной последовательности константного домена их тяжелых цепей интактные антитела можно отнести к разным «классам». Существует пять основных классов интактных антител: IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, и некоторые из них могут быть дополнительно 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.

Краткое описание графических материалов

Варианты осуществления и эксперименты, иллюстрирующие принципы настоящего изобретения, теперь будут обсуждаться со ссылкой на прилагаемые фигуры, на которых:

Фиг. 1. Последовательности.

Раскрытие включает комбинацию описанных аспектов и предпочтительных признаков, за исключением случаев, когда такая комбинация явно недопустима или явно не допускается.

Заголовки разделов, используемые в данном описании, предназначены только для организационных целей и не должны толковаться как ограничивающие описанный предмет.

Аспекты и варианты осуществления данного изобретения теперь будут проиллюстрированы в качестве примера со ссылкой на прилагаемые фигуры. Дополнительные аспекты и варианты осуществления будут очевидны специалистам в данной области техники. Все документы, упомянутые в этом тексте, включены в данный документ посредством ссылки.

Во всем данном описании, включая прилагаемую формулу изобретения, если контекст не требует иного, слово «содержать» и варианты, такие как «содержит» и «содержащий», будут пониматься как подразумевающие включение указанного целого числа, или стадии, или группы целых чисел, или стадий, но не исключение любого другого целого числа, стадии или группы целых чисел или стадий.

Следует отметить, что, как они используются в описании и прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если контекст явно не диктует иное. В настоящем документе диапазоны могут быть выражены как от «около» одного конкретного значения и/или до «около» другого конкретного значения. При выражении такого диапазона другой вариант осуществления включает в себя от одного конкретного значения и/или до другого конкретного значения. Точно так же, когда значения выражаются как приближения, с использованием условия «около», следует понимать, что конкретное значение образует другой вариант осуществления.

НЕКОТОРЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

В следующих пунктах описаны некоторые конкретные варианты осуществления аспекта настоящего изобретения, касающегося анти-CD25 ADC плюс анти-BCL-2 агента:

1. Способ выбора индивидуума, подходящего для лечения с помощью ADCx25 или ADCT-301, в котором индивидуума выбирают для лечения с помощью ADCx25 или ADCT-301, если индивидуум проходил лечение с помощью венетоклакса.
2. Способ выбора индивидуума, подходящего для лечения с помощью ADCx25 или ADCT-301, в котором индивидуума выбирают для лечения с помощью ADCx25 или ADCT-301, если индивидуум проходит лечение с помощью венетоклакса.
3. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором индивидуума выбирают для лечения, если индивидуум невосприимчив к лечению или дальнейшему лечению с помощью венетоклакса.
4. Способ лечения расстройства у индивидуума, включающий:
 - (i) выбор индивидуума, подходящего для лечения, способом по любому из пп. 1-3; и
 - (ii) введение индивидууму эффективного количества ADCx25 или ADCT-301.
5. Способ по п. 4, дополнительно включающий введение венетоклакса в комбинации с ADCx25 или ADCT-301.

6. Способ лечения расстройства у индивидуума, причем способ включает введение индивидууму эффективного количества ADCx25 или ADCT-301 и венетоклакса.
7. Способ по п. 6, в котором индивидуума выбирают для лечения в соответствии со способом по любому из пп. 1-3.
8. Способ по любому из пп. 5-7, в котором лечение включает введение ADCx25 или ADCT-301 до введения венетоклакса, одновременно с венетоклаксом или после введения венетоклакса.
9. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором лечение дополнительно включает введение химиотерапевтического агента.
10. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором индивидуум является человеком.
11. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором индивидуум имеет или было определено, что он имеет расстройство.
12. Способ по п. 11, в котором индивидуум имеет или было определено, что он имеет рак, который экспрессирует CD25 или имеет опухоль-ассоциированные CD25+ неопухолевые клетки, такие как инфильтрирующие CD25+ клетки.
13. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором пациент проходит лечение с помощью венетоклакса.
14. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором пациент прошел лечение с помощью венетоклакса.
15. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором индивидуум невосприимчив к лечению или дальнейшему лечению с помощью венетоклакса.
16. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором лечение имеет повышенную эффективность по сравнению с монотерапией с помощью только ADCx25, ADCT-301 или венетоклакса.
17. Способ по любому предыдущему пункту, в котором расстройство представляет собой пролиферативное заболевание.
18. Способ по п. 17, в котором расстройство представляет собой рак.
19. Способ по п. 18, в котором расстройство выбрано из группы, включающей: неходжкинскую лимфому, включая диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (FL), мантийноклеточную лимфому (MCL), хроническую лимфоидную лимфому (CLL) и В-клеточную лимфому из клеток и маргинальной зоны (MZBL), и лейкозы, такие как волосатоклеточный лейкоз (HCL), вариантная

форма волосатоклеточного лейкоза (HCL-v), анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL), и острый лимфобластный лейкоз (ALL), такой как положительный по филадельфийской хромосоме ALL (Ph+ALL) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ALL (Ph-ALL).

20. ADCx25 или ADCT-301 для применения в способе лечения согласно любому из пп. 4-19.
21. Композиция, содержащая ADCx25 или ADCT-301, для применения в способе лечения по любому из пп. 4-19.
22. Венетоклакс для применения в способе лечения по любому из пп. 5-19.
23. Композиция, содержащая венетоклакс, для применения в способе лечения по любому из пп. 5-19.
24. Применение ADCx25 или ADCT-301 при производстве лекарственного средства для лечения расстройства у индивидуума, в котором лечение включает способ по любому из пп. 4-19.
25. Применение венетоклакса при производстве лекарственного средства для лечения расстройства у индивидуума, в котором лечение включает способ по любому из пп. 5-19.
26. Набор, содержащий:
первое лекарственное средство, содержащее ADCx25 или ADCT-301;
листок-вкладыш, содержащий инструкции по введению первого лекарственного средства в соответствии со способом по любому из пп. 4-19.
27. Набор по п. 26, дополнительно содержащий:
второе лекарственное средство, содержащее венетоклакс.

В следующих пунктах описаны некоторые конкретные варианты осуществления аспекта настоящего изобретения, касающегося анти-CD25 ADC плюс ингибитор mTOR:

1. Способ выбора индивидуума, подходящего для лечения с помощью ADCx25 или ADCT-301, в котором индивидуума выбирают для лечения с помощью ADCx25 или ADCT-301, если индивидуум проходил лечение с помощью эверолимуса.
2. Способ выбора индивидуума, подходящего для лечения с помощью ADCx25 или ADCT-301, в котором индивидуума выбирают для лечения с помощью ADCx25 или ADCT-301, если индивидуум проходит лечение с помощью эверолимуса.
3. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором индивидуума выбирают для лечения, если индивидуум невосприимчив к лечению или дальнейшему лечению с помощью эверолимуса.

4. Способ лечения расстройства у индивидуума, включающий:
 - (i) выбор индивидуума, подходящего для лечения, способом по любому из пп. 1-3; и
 - (ii) введение индивидууму эффективного количества ADCx25 или ADCT-301.
5. Способ по п. 4, дополнительно включающий введение эверолимуса в комбинации с ADCx25 или ADCT-301.
6. Способ лечения расстройства у индивидуума, причем способ включает введение индивидууму эффективного количества ADCx25 или ADCT-301 и эверолимуса.
7. Способ по п. 6, в котором индивидуума выбирают для лечения в соответствии со способом по любому из пп. 1-3.
8. Способ по любому из пп. 5-7, в котором лечение включает введение ADCx25 или ADCT-301 до введения эверолимуса, одновременно с эверолимусом или после введения эверолимуса.
9. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором лечение дополнительно включает введение химиотерапевтического агента.
10. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором индивидуум является человеком.
11. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором индивидуум имеет или было определено, что он имеет расстройство.
12. Способ по п. 11, в котором индивидуум имеет или было определено, что он имеет рак, который экспрессирует CD25 или имеет опухоль-ассоциированные CD25+ неопухолевые клетки, такие как инфильтрирующие CD25+ клетки.
13. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором пациент проходит лечение с помощью эверолимуса.
14. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором пациент прошел лечение с помощью эверолимуса.
15. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором индивидуум невосприимчив к лечению или дальнейшему лечению с помощью эверолимуса.
16. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором лечение имеет повышенную эффективность по сравнению с монотерапией с помощью только ADCx25, ADCT-301 или эверолимуса.
17. Способ по любому предыдущему пункту, в котором расстройство представляет собой

пролиферативное заболевание.

18. Способ по п. 17, в котором расстройство представляет собой рак.
19. Способ по п. 18, в котором расстройство выбрано из группы, включающей: неходжкинскую лимфому, включая диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (FL), мантийноклеточную лимфому (MCL), хроническую лимфоидную лимфому (CLL) и В-клеточную лимфому из клеток и маргинальной зоны (MZBL), и лейкозы, такие как волосатоклеточный лейкоз (HCL), вариантная форма волосатоклеточного лейкоза (HCL-v), анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL), и острый лимфобластный лейкоз (ALL), такой как положительный по филадельфийской хромосоме ALL (Ph+ALL) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ALL (Ph-ALL).
20. ADCx25 или ADCT-301 для применения в способе лечения согласно любому из пп. 4-19.
21. Композиция, содержащая ADCx25 или ADCT-301, для применения в способе лечения по любому из пп. 4-19.
22. Эверолимус для применения в способе лечения по любому из пп. 5-19.
23. Композиция, содержащая эверолимус, для применения в способе лечения по любому из пп. 5-19.
24. Применение ADCx25 или ADCT-301 при производстве лекарственного средства для лечения расстройства у индивидуума, в котором лечение включает способ по любому из пп. 4-19.
25. Применение эверолимуса при производстве лекарственного средства для лечения расстройства у индивидуума, в котором лечение включает способ по любому из пп. 5-19.
26. Набор, содержащий:
первое лекарственное средство, содержащее ADCx25 или ADCT-301;
листок-вкладыш, содержащий инструкции по введению первого лекарственного средства в соответствии со способом по любому из пп. 4-19.
27. Набор по п. 26, дополнительно содержащий:
второе лекарственное средство, содержащее эверолимус.

В следующих пунктах описаны некоторые конкретные варианты осуществления аспекта настоящего изобретения, касающегося анти-CD25 ADC плюс вторичный агент:

1. Способ выбора индивидуума, подходящего для лечения с помощью ADCx25 или ADCT-301, в котором индивидуума выбирают для лечения с помощью ADCx25 или ADCT-301, если индивидуум

проходил лечение с помощью бендамустина, копанлисиба, иделалисиба, пралатрексата, ромидеписина или вориностата.

2. Способ выбора индивидуума, подходящего для лечения с помощью ADCx25 или ADCT-301, в котором индивидуума выбирают для лечения с помощью ADCx25 или ADCT-301, если индивидуум проходит лечение с помощью бендамустина, копанлисиба, иделалисиба, пралатрексата, ромидеписина или вориностата.

3. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором индивидуума выбирают для лечения, если индивидуум невосприимчив к лечению или дальнейшему лечению с помощью бендамустина, копанлисиба, иделалисиба, пралатрексата, ромидеписина или вориностата.

4. Способ лечения расстройства у индивидуума, включающий:

- (i) выбор индивидуума, подходящего для лечения, способом по любому из пп. 1-3; и
- (ii) введение индивидууму эффективного количества ADCx25 или ADCT-301.

5. Способ по п. 4, дополнительно включающий введение бендамустина, копанлисиба, иделалисиба, пралатрексата, ромидеписина или вориностата в комбинации с ADCx25 или ADCT-301.

6. Способ лечения расстройства у индивидуума, причем способ включает введение индивидууму эффективного количества ADCx25 или ADCT-301 и бендамустина, копанлисиба, иделалисиба, пралатрексата, ромидеписина или вориностата.

7. Способ по п. 6, в котором индивидуума выбирают для лечения в соответствии со способом по любому из пп. 1-3.

8. Способ по любому из пп. 5-7, в котором лечение включает введение ADCx25 или ADCT-301 перед бендамустином, копанлисибом, иделалисибом, пралатрексатом, ромидепсином или вориностатом, одновременно с бендамустином, копанлисибом, иделалисибом, пралатрексатом, ромидепсином или вориностатом или после бендамустина, копанлисиба, иделалисиба, пралатрексата, ромидеписина или вориностата.

9. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором лечение дополнительно включает введение химиотерапевтического агента.

10. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором индивидуум является человеком.

11. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором индивидуум имеет или было определено, что он имеет расстройство.

12. Способ по п. 11, в котором индивидуум имеет или было определено, что он имеет рак, который экспрессирует CD25 или имеет опухоль-ассоциированные CD25+ неопухолевые клетки, такие как

инфильтрирующие CD25+ клетки.

13. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором индивидуум проходит лечение с помощью бендамустина, копанлисиба, иделаалисиба, пралатрексата, ромидеписина или вориностата.

14. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором индивидуум проходил лечение с помощью бендамустина, копанлисиба, иделаалисиба, пралатрексата, ромидеписина или вориностата.

15. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором индивидуум невосприимчив к лечению или дальнейшему лечению с помощью бендамустина, копанлисиба, иделаалисиба, пралатрексата, ромидеписина или вориностата.

16. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором лечение имеет повышенную эффективность по сравнению с монотерапией с помощью только ADCx25, ADCT-301 или бендамустина, копанлисиба, иделаалисиба, пралатрексата, ромидеписина или вориностата.

17. Способ по любому предыдущему пункту, в котором расстройство представляет собой пролиферативное заболевание.

18. Способ по п. 17, в котором расстройство представляет собой рак.

19. Способ по п. 18, в котором расстройство выбрано из группы, включающей: неходжкинскую лимфому, включая диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (FL), мантийноклеточную лимфому (MCL), хроническую лимфоидную лимфому (CLL) и В-клеточную лимфому из клеток и маргинальной зоны (MZBL), и лейкозы, такие как волосатоклеточный лейкоз (HCL), вариантная форма волосатоклеточного лейкоза (HCL-v), анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL), и острый лимфобластный лейкоз (ALL), такой как положительный по филадельфийской хромосоме ALL (Ph+ALL) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ALL (Ph-ALL).

20. ADCx25 или ADCT-301 для применения в способе лечения согласно любому из пп. 4-19.

21. Композиция, содержащая ADCx25 или ADCT-301, для применения в способе лечения по любому из пп. 4-19.

22. Бендамустин, копанлисиб, иделаалисиб, пралатрексат, ромидеписин или вориностат для применения в способе лечения по любому из пп. 5-19.

23. Композиция, содержащая бендамустин, копанлисиб, иделаалисиб, пралатрексат, ромидеписин или вориностат для применения в способе лечения по любому из пп. 5-19.

24. Применение ADCx25 или ADCT-301 при производстве лекарственного средства для лечения расстройства у индивидуума, в котором лечение включает способ по любому из пп. 4-19.

25. Применение бендамустина, копанлисиба, идедалисиба, пралатрексата, ромидеписина или вориностата при производстве лекарственного средства для лечения расстройства у индивидуума, в котором лечение включает способ по любому из пп. 5-19.

26. Набор, содержащий:

первое лекарственное средство, содержащее ADCx25 или ADCT-301;

листок-вкладыш, содержащий инструкции по введению первого лекарственного средства в соответствии со способом по любому из пп. 4-19.

27. Набор по п. 26, дополнительно содержащий:

второе лекарственное средство, содержащее бендамустин, копанлисиб, идедалисиб, пралатрексат, ромидеписин или вориностат.

В следующих пунктах описаны некоторые конкретные варианты осуществления аспекта настоящего изобретения, касающегося анти-CD25 ADC плюс вторичный агент:

1. Способ выбора индивидуума, подходящего для лечения с помощью ADCx25 или ADCT-301, в котором индивидуума выбирают для лечения с помощью ADCx25 или ADCT-301, если индивидуум проходил лечение с помощью бортезомиба.

2. Способ выбора индивидуума, подходящего для лечения с помощью ADCx25 или ADCT-301, в котором индивидуума выбирают для лечения с помощью ADCx25 или ADCT-301, если индивидуум проходит лечение с помощью бортезомиба.

3. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором индивидуума выбирают для лечения, если индивидуум невосприимчив к лечению или дальнейшему лечению с помощью бортезомиба.

4. Способ лечения расстройства у индивидуума, включающий:

(i) выбор индивидуума, подходящего для лечения, способом по любому из пп. 1-3; и

(ii) введение индивидууму эффективного количества ADCx25 или ADCT-301.

5. Способ по п. 4, дополнительно включающий введение бортезомиба в комбинации с ADCx25 или ADCT-301.

6. Способ лечения расстройства у индивидуума, причем способ включает введение индивидууму эффективного количества ADCx25 или ADCT-301 и бортезомиба.

7. Способ по п. 6, в котором индивидуума выбирают для лечения в соответствии со способом по

любому из пп. 1-3.

8. Способ по любому из пп. 5-7, в котором лечение включает введение ADCx25 или ADCT-301 до введения бортезомиба, одновременно с бортезомибом или после введения бортезомиба.

9. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором лечение дополнительно включает введение химиотерапевтического агента.

10. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором индивидуум является человеком.

11. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором индивидуум имеет или было определено, что он имеет расстройство.

12. Способ по п. 11, в котором индивидуум имеет или было определено, что он имеет рак, который экспрессирует CD25 или имеет опухоль-ассоциированные CD25+ неопухолевые клетки, такие как инфильтрирующие CD25+ клетки.

13. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором пациент проходит лечение с помощью бортезомиба.

14. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором пациент прошел лечение с помощью бортезомиба.

15. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором индивидуум невосприимчив к лечению или дальнейшему лечению с помощью бортезомиба.

16. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором лечение имеет повышенную эффективность по сравнению с монотерапией с помощью только ADCx25, ADCT-301 или бортезомиба.

17. Способ по любому предыдущему пункту, в котором расстройство представляет собой пролиферативное заболевание.

18. Способ по п. 17, в котором расстройство представляет собой рак.

19. Способ по п. 18, в котором расстройство выбрано из группы, включающей: неходжкинскую лимфому, включая диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (FL), мантийноклеточную лимфому (MCL), хроническую лимфоидную лимфому (CLL) и В-клеточную лимфому из клеток и маргинальной зоны (MZBL), и лейкозы, такие как волосатоклеточный лейкоз (HCL), вариантная форма волосатоклеточного лейкоза (HCL-v), анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL), и острый лимфобластный лейкоз (ALL), такой как положительный по филадельфийской хромосоме ALL (Ph+ALL) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ALL (Ph-ALL).

20. ADCx25 или ADCT-301 для применения в способе лечения согласно любому из пп. 4-19.
21. Композиция, содержащая ADCx25 или ADCT-301, для применения в способе лечения по любому из пп. 4-19.
22. Бортезомиб для применения в способе лечения по любому из пп. 5-19.
23. Композиция, содержащая бортезомиб, для применения в способе лечения по любому из пп. 5-19.
24. Применение ADCx25 или ADCT-301 при производстве лекарственного средства для лечения расстройства у индивидуума, в котором лечение включает способ по любому из пп. 4-19.
25. Применение бортезомиба при производстве лекарственного средства для лечения расстройства у индивидуума, в котором лечение включает способ по любому из пп. 5-19.
26. Набор, содержащий:
первое лекарственное средство, содержащее ADCx25 или ADCT-301;
листок-вкладыш, содержащий инструкции по введению первого лекарственного средства в соответствии со способом по любому из пп. 4-19.
27. Набор по п. 26, дополнительно содержащий:
второе лекарственное средство, содержащее бортезомиб.

УТВЕРЖДЕНИЯ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ (1)

1. Способ выбора индивидуума, подходящего для лечения с помощью анти-CD25 ADC, в котором индивидуума выбирают для лечения с помощью анти-CD25 ADC, если индивидуум проходил лечение с помощью анти-BCL-2 агента.
2. Способ выбора индивидуума, подходящего для лечения с помощью анти-CD25 ADC, в котором индивидуума выбирают для лечения с помощью анти-CD25 ADC, если индивидуум проходит лечение с помощью анти-BCL-2 агента.
3. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором индивидуума выбирают для лечения, если индивидуум невосприимчив к лечению или дальнейшему лечению с помощью анти-BCL-2 агента.
4. Способ лечения расстройства у индивидуума, включающий:
(i) выбор индивидуума, подходящего для лечения, способом по любому из пп. 1-3; и
(ii) введение индивидууму эффективного количества анти-CD25 ADC.
5. Способ по п. 4, дополнительно включающий введение анти-BCL-2 агента в комбинации с анти-CD25 ADC.

6. Способ лечения расстройства у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества анти-CD25 ADC и анти-BCL-2 агента.
7. Способ по п. 6, в котором индивидуума выбирают для лечения в соответствии со способом по любому из пп. 1-3.
8. Способ по любому из пп. 5-7, в котором лечение включает введение анти-CD25 ADC до анти-BCL-2 агента, одновременно с анти-BCL-2 агентом или после анти-BCL-2 агента.
9. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором лечение дополнительно включает введение химиотерапевтического агента.
10. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором индивидуум является человеком.
11. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором индивидуум имеет или было определено, что он имеет расстройство.
12. Способ по п. 11, в котором индивидуум имеет или было определено, что он имеет рак, который экспрессирует CD25 или имеет опухоль-ассоциированные CD25+ неопухолевые клетки, такие как инфильтрирующие CD25+ клетки.
13. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором индивидуум проходит лечение с помощью анти-BCL-2 агента.
14. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором индивидуум прошел лечение с помощью анти-BCL-2 агента.
15. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором индивидуум невосприимчив к лечению или дальнейшему лечению с помощью анти-BCL-2 агента.
16. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором лечение имеет повышенную эффективность по сравнению с монотерапией с помощью только анти-CD25 ADC или анти-BCL-2 агента.
17. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором анти-CD25 ADC представляет собой ADCx25 или ADCT-301.
18. Способ по любому предыдущему пункту, в котором расстройство представляет собой пролиферативное заболевание.
19. Способ по п. 18, в котором расстройство представляет собой рак.

20. Композиция, способ, использование или набор по любому из предыдущих пунктов, в которых индивидум имеет или было определено, что он имеет рак, характеризующийся наличием новообразования, содержащего как CD25-положительные, так и CD25-отрицательные клетки.
21. Композиция, способ, использование или набор по любому из предыдущих пунктов, в которых индивидум имеет или было определено, что он имеет рак, характеризующийся наличием новообразования, содержащего или состоящего из неопластических CD25-отрицательных клеток.
22. Композиция, способ, использование или набор по любому из пп. 20 или 21, в которой новообразование представляет собой всю или часть солидной опухоли.
23. Способ по п. 22, в котором солидная опухоль ассоциирована с CD25-положительными инфильтрирующими клетками;
необязательно, при этом солидная опухоль ассоциирована с высокими уровнями инфильтрирующих CD25-положительных клеток.
24. Способ по п. 23, в котором солидная опухоль выбрана из группы, состоящей из рака поджелудочной железы, рака молочной железы (включая трижды негативный рак молочной железы), колоректального рака, рака желудка и пищевода, меланомы, немелкоклеточного рака легкого, рака яичников, гепатоцеллюлярной карциномы, почечно-клеточной карциномы, рака мочевого пузыря и рака головы и шеи.
25. Композиция, способ, использование или набор по любому из предыдущих пунктов, в которых расстройство выбрано из группы, включающей:
лимфому Ходжкина и неходжкинскую лимфому, включая диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (FL), мантийноклеточную лимфому (MCL), хроническую лимфоидную лимфому (CLL), В-клеточную лимфому из клеток краевой зоны (MZBL);
лейкозы, такие как волосатоклеточный лейкоз (HCL), вариант волосатоклеточного лейкоза (HCL-v), острый миелоидный лейкоз (AML), анапластическая крупноклеточная лимфома (ALCL), острый лимфобластный лейкоз (ALL), например, положительный по филадельфийской хромосоме ALL (Ph+ALL) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ALL (Ph-ALL);
рак поджелудочной железы, рак молочной железы, колоректальный рак, рак желудка и пищевода, лейкоз и лимфому, меланому, немелкоклеточный рак легкого, рак яичников, гепатоцеллюлярную карциному, почечно-клеточную карциному, и рак головы и шеи.
26. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором анти-BCL-2 агент выбран из группы, состоящей из: венетоклакса (ABT-199), навитоклакса (ABT-263), ABT-737, S55746/BCL201 и облимерсена (G3139).
27. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором анти-BCL-2 агентом является венетоклакс.
28. Анти-CD25 ADC для применения в способе лечения по любому из пп. 4-27.

29. Композиция, содержащая анти-CD25 ADC, для применения в способе лечения по любому из пп. 4-27.
30. Анти-BCL-2 агент для применения в способе лечения по любому из пп. 5-27.
31. Композиция, содержащая анти-BCL-2 агент, для применения в способе лечения по любому из пп. 5-27.
32. Применение анти-CD25 ADC в производстве лекарственного средства для лечения расстройства у индивидуума, в котором лечение включает способ по любому из пп. 4-27.
33. Применение анти-BCL-2 агента в производстве лекарственного средства для лечения расстройства у индивидуума, в котором лечение включает способ по любому из пп. 5-27.
34. Набор, содержащий:
первое лекарственное средство, содержащее анти-CD25 ADC;
листок-вкладыш, содержащий инструкции по введению первого лекарственного средства в соответствии со способом по любому из пп. 4-27.
35. Набор по п. 34, дополнительно содержащий:
второе лекарственное средство, содержащее анти-BCL-2 агент.

УТВЕРЖДЕНИЯ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ (2)

1. Способ выбора индивидуума, подходящего для лечения с помощью анти-CD25 ADC, в котором индивидуума выбирают для лечения с помощью анти-CD25 ADC, если индивидуум проходил лечение с помощью ингибитора mTOR.
2. Способ выбора индивидуума, подходящего для лечения с помощью анти-CD25 ADC, в котором индивидуума выбирают для лечения с помощью анти-CD25 ADC, если индивидуум проходит лечение с помощью ингибитора mTOR.
3. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором индивидуума выбирают для лечения, если индивидуум невосприимчив к лечению или дальнейшему лечению с помощью ингибитора mTOR.
4. Способ лечения расстройства у индивидуума, включающий:
(i) выбор индивидуума, подходящего для лечения, способом по любому из пп. 1-3; и
(ii) введение индивидууму эффективного количества анти-CD25 ADC.
5. Способ по п. 4, дополнительно включающий введение ингибитора mTOR в комбинации с анти-CD25 ADC.

6. Способ лечения расстройства у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества анти-CD25 ADC и ингибитора mTOR.
7. Способ по п. 6, в котором индивидуума выбирают для лечения в соответствии со способом по любому из пп. 1-3.
8. Способ по любому из пп. 5-7, в котором лечение включает введение анти-CD25 ADC перед ингибитором mTOR, одновременно с ингибитором mTOR или после ингибитора mTOR.
9. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором лечение дополнительно включает введение химиотерапевтического агента.
10. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором индивидуум является человеком.
11. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором индивидуум имеет или было определено, что он имеет расстройство.
12. Способ по п. 11, в котором индивидуум имеет или было определено, что он имеет рак, который экспрессирует CD25 или имеет опухоль-ассоциированные CD25+ неопухолевые клетки, такие как инфильтрирующие CD25+ клетки.
13. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором индивидуум проходит лечение с помощью ингибитора mTOR.
14. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором индивидуум проходил лечение с помощью ингибитора mTOR.
15. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором индивидуум невосприимчив к лечению или дальнейшему лечению с помощью ингибитора mTOR.
16. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором лечение имеет повышенную эффективность по сравнению с монотерапией с помощью только анти-CD25 ADC или ингибитора mTOR.
17. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором анти-CD25 ADC представляет собой ADCx25 или ADCT-301.
18. Способ по любому предыдущему пункту, в котором расстройство представляет собой пролиферативное заболевание.
19. Способ по п. 18, в котором расстройство представляет собой рак.

20. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором индивидуум имеет или было определено, что он имеет рак, характеризующийся наличием новообразования, содержащего как CD25-положительные, так и CD25-отрицательные клетки.

21. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором индивидуум имеет или было определено, что он имеет рак, характеризующийся наличием новообразования, содержащего или состоящего из неопластических CD25-отрицательных клеток.

22. Способ по любому из пунктов 20 или 21, в котором новообразование представляет собой всю или часть солидной опухоли.

23. Способ по п. 22, в котором солидная опухоль связана с CD25-положительными инфильтрирующими клетками;

необязательно, при этом солидная опухоль ассоциирована с высокими уровнями инфильтрирующих CD25-положительных клеток.

24. Способ по п. 23, в котором солидная опухоль выбрана из группы, состоящей из рака поджелудочной железы, рака молочной железы (включая трижды негативный рак молочной железы), колоректального рака, рака желудка и пищевода, меланомы, немелкоклеточного рака легкого, рака яичников, гепатоцеллюлярной карциномы, почечно-клеточной карциномы, рака мочевого пузыря и рака головы и шеи.

25. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором расстройство выбрано из группы, включающей:

лимфому Ходжкина и неходжкинскую лимфому, включая диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (FL), мантийноклеточную лимфому (MCL), хроническую лимфоидную лимфому (CLL), В-клеточную лимфому из клеток краевой зоны (MZBL);

лейкозы, такие как волосатоклеточный лейкоз (HCL), вариантная форма волосатоклеточного лейкоза (HCL-v), острый миелоидный лейкоз (AML), анапластическая крупноклеточная лимфома (ALCL), острый лимфобластный лейкоз (ALL), например, положительный по филадельфийской хромосоме ALL (Ph+ALL) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ALL (Ph-ALL);

рак поджелудочной железы, рак молочной железы, колоректальный рак, рак желудка и пищевода, лейкоз и лимфому, меланому, немелкоклеточный рак легкого, рак яичников, гепатоцеллюлярную карциному, почечно-клеточную карциному, и рак головы и шеи.

26. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором ингибитор mTOR представляет собой эверолимус (RAD001), сиролимус (рапамицин), CCI-779 (темсиролимус), ридафоролимус (AP-23573), NVP-BEZ235 (дактолизиб), BGT226, SF1126, гедатолисиб, омипалисиб, XL765, Ku-0063794, олеуропеин агликон, AZD8055, AZD2014, AZD 3147, сапанисертиб (INK128 / MLN0128), OSI027, торин 1, торин 2, торкиниб (PP242), WYE687, ETP45658, PF05212384, PF04691502, XL388, eCF309, рапалинк-1 или рапалинк-2.

27. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором ингибитор mTOR представляет собой

эверолимус.

28. Анти-CD25 ADC для применения в способе лечения по любому из пп. 4-27.
29. Композиция, содержащая анти-CD25 ADC, для применения в способе лечения по любому из пп. 4-27.
30. Ингибитор mTOR для применения в способе лечения по любому из пп. 5-27.
31. Композиция, содержащая ингибитор mTOR, для применения в способе лечения по любому из пп. 5-27.
32. Применение анти-CD25 ADC в производстве лекарственного средства для лечения расстройства у индивидуума, в котором лечение включает способ по любому из пп. 4-27.
33. Применение ингибитора mTOR при производстве лекарственного средства для лечения расстройства у индивидуума, в котором лечение включает способ по любому из пп. 5-27.
34. Набор, содержащий:
первое лекарственное средство, содержащее анти-CD25 ADC;
листок-вкладыш, содержащий инструкции по введению первого лекарственного средства в соответствии со способом по любому из пп. 4-27.
35. Набор по п. 34, дополнительно содержащий:
второе лекарственное средство, содержащее ингибитор mTOR.

УТВЕРЖДЕНИЯ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ (3)

1. Способ выбора индивидуума, подходящего для лечения с помощью анти-CD25 ADC, в котором индивидуума выбирают для лечения с помощью анти-CD25 ADC, если индивидуум проходил лечение с помощью вторичного агента.
2. Способ выбора индивидуума, подходящего для лечения с помощью анти-CD25 ADC, в котором индивидуума выбирают для лечения с помощью анти-CD25 ADC, если индивидуум проходит лечение с помощью вторичного агента.
3. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором индивидуума выбирают для лечения, если индивидуум невосприимчив к лечению или дальнейшему лечению с помощью вторичного агента.
4. Способ лечения расстройства у индивидуума, включающий:
(i) выбор индивидуума, подходящего для лечения, способом по любому из пп. 1-3; и
(ii) введение индивидууму эффективного количества анти-CD25 ADC.

5. Способ по п. 4, дополнительно включающий введение вторичного агента в комбинации с анти-CD25 ADC.
6. Способ лечения расстройства у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества анти-CD25 ADC и вторичного агента.
7. Способ по п. 6, в котором индивидуума выбирают для лечения в соответствии со способом по любому из пп. 1-3.
8. Способ по любому из пп. 5-7, в котором лечение включает введение анти-CD25 ADC до вторичного агента, одновременно с вторичным агентом или после вторичного агента.
9. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором лечение дополнительно включает введение химиотерапевтического агента.
10. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором индивидуум является человеком.
11. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором индивидуум имеет или было определено, что он имеет расстройство.
12. Способ по п. 11, в котором индивидуум имеет или было определено, что он имеет рак, который экспрессирует CD25 или имеет опухоль-ассоциированные CD25+ неопухолевые клетки, такие как инфильтрирующие CD25+ клетки.
13. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором индивидуум проходит лечение с помощью вторичного агента.
14. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором индивидуум проходил лечение с помощью вторичного агента.
15. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором индивидуум невосприимчив к лечению или дальнейшему лечению с помощью вторичного агента.
16. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором лечение имеет повышенную эффективность по сравнению с монотерапией с помощью только анти-CD25 ADC или вторичного агента.
17. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором анти-CD25 ADC представляет собой ADCx25 или ADCT-301.
18. Способ по любому предыдущему пункту, в котором расстройство представляет собой пролиферативное заболевание.

19. Способ по п. 18, в котором расстройство представляет собой рак.
20. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором индивидуум имеет или было определено, что он имеет рак, характеризующийся наличием новообразования, содержащего как CD25-положительные, так и CD25-отрицательные клетки.
21. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором индивидуум имеет или было определено, что он имеет рак, характеризующийся наличием новообразования, содержащего или состоящего из неопластических CD25-отрицательных клеток.
22. Способ по любому из пп. 20 или 21, в котором новообразование представляет собой всю или часть солидной опухоли.
23. Способ по п. 22, в котором солидная опухоль ассоциирована с CD25-положительными инфильтрирующими клетками;
необязательно, при этом солидная опухоль ассоциирована с высокими уровнями инфильтрирующих CD25-положительных клеток.
24. Способ по п. 23, в котором солидная опухоль выбрана из группы, состоящей из рака поджелудочной железы, рака молочной железы (включая трижды негативный рак молочной железы), колоректального рака, рака желудка и пищевода, меланомы, немелкоклеточного рака легкого, рака яичников, гепатоцеллюлярной карциномы, почечно-клеточной карциномы, рака мочевого пузыря и рака головы и шеи.
25. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором расстройство выбрано из группы, включающей:
лимфому Ходжкина и неходжкинскую лимфому, включая диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (FL), мантийноклеточную лимфому (MCL), хроническую лимфоидную лимфому (CLL), В-клеточную лимфому из клеток краевой зоны (MZBL);
лейкозы, такие как волосатоклеточный лейкоз (HCL), вариантная форма волосатоклеточного лейкоза (HCL-v), острый миелоидный лейкоз (AML), анапластическая крупноклеточная лимфома (ALCL), острый лимфобластный лейкоз (ALL), например, положительный по филадельфийской хромосоме ALL (Ph+ALL) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ALL (Ph-ALL);
рак поджелудочной железы, рак молочной железы, колоректальный рак, рак желудка и пищевода, лейкоз и лимфому, меланому, немелкоклеточный рак легкого, рак яичников, гепатоцеллюлярную карциному, почечно-клеточную карциному, и рак головы и шеи.
26. Способ по любому из пп. 1-25, в котором вторичным агентом является бендамустин.
27. Способ по любому из пп. 1-25, в котором вторичный агент представляет собой ингибитор фосфоинозитид-3-киназы.

28. Способ по п. 27, в котором ингибитор фосфоинозитид-3-киназы представляет собой копанлисиб, идедалисиб, дувелисиб, тазелисиб, бупарлисиб, альпелисиб, умбралисиб, дактолисиб или вокталисиб.
29. Способ по п. 27, в котором ингибитор фосфоинозитид-3-киназы представляет собой копанлисиб или идедалисиб.
30. Способ по любому из пп. 1-25, в котором вторичный агент представляет собой ингибитор протеасом.
31. Способ по пункту 30, в котором ингибитор протеасом представляет собой бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб, опророзомиб или салиноспирамид А.
32. Способ по пункту 30, в котором ингибитор протеасом представляет собой бортезомиб.
33. Способ по любому из пп. 1-25, в котором вторичный агент представляет собой антифолат.
34. Способ по пункту 33, в котором антифолат представляет собой пралатрексат, метотрексат, пеметрексед или ралтитрексед.
35. Способ по п. 33, в котором антифолат представляет собой пралатрексат.
36. Способ по любому из пп. 1-25, в котором вторичный агент представляет собой ингибитор HDAC.
37. Способ по п. 36, в котором ингибитор HDAC представляет собой ромидепсин, вориносат, абексिनостат, белиностат (PXD101), LAQ824, панобиносат (LBH589), энтиностат (MS-275), тацедиалин (CI994) или моцетиностат (MGCD0103).
38. Способ по п. 36, в котором ингибитор HDAC представляет собой ромидепсин или вориносат.
39. Анти-CD25 ADC для применения в способе лечения по любому из пп. 4-38.
40. Композиция, содержащая анти-CD25 ADC, для применения в способе лечения по любому из пп. 4-38.
41. Вторичный агент для применения в способе лечения по любому из пп. 5-38.
42. Композиция, содержащая вторичный агент, для применения в способе лечения по любому из пп. 5-38.
43. Применение анти-CD25 ADC в производстве лекарственного средства для лечения расстройства у индивидуума, в котором лечение включает способ по любому из пп. 4-38.

44. Применение вторичного агента в производстве лекарственного средства для лечения расстройства у индивидуума, в котором лечение включает способ по любому из пп. 5-38.
45. Набор, содержащий:
первое лекарственное средство, содержащее анти-CD25 ADC;
листок-вкладыш, содержащий инструкции по введению первого лекарственного средства в соответствии со способом по любому из пп. 4-38.
46. Набор по п. 45, дополнительно содержащий:
второе лекарственное средство, содержащее вторичный агент.

ПРИМЕРЫ

Пример 1.

Вступление

Камиданлумаб тезирин (ADCT-301) представляет собой конъюгат антитела к CD25 с лекарственным средством (ADC), конъюгированный через расщепляемый протеазой линкер с SG3199, высокоцитотоксичной малой бороздкой ДНК, сшивающей димер пирролобензодиазепина (Flynn et al. Mol Cancer Ther 2016, и как описано в настоящем документе).

ADCT-301 в настоящее время изучается в исследовании фазы I в качестве единственного агента при рецидивирующих/рефрактерных лимфомах (NCT02432235), распространенных солидных опухолях (NCT03621982) и остром миелоидном лейкозе (NCT02588092). Препарат обладает доклинической активностью в качестве единственного агента в 57 клеточных линиях лимфомы и в комбинации с выбранными препаратами в клеточных линиях, полученных из Т-клеточных лимфом.

Способы

Клеточные линии подвергали воздействию возрастающих концентраций ADCT-301 в течение 96 часов с последующим анализом пролиферации МТТ. Экспрессию CD25 измеряли как на уровне клеточной поверхности с помощью количественного определения флуоресценции (микросферы Quantum Simply Cellular), так и на уровне РНК (массивы Illumina HT-12 и панель онкологических биомаркеров HTG EdgeSeq). Исследования комбинаций возрастающих доз ADCT-301 и возрастающих доз дополнительных лекарственных препаратов оценивали с помощью анализа пролиферации МТТ в течение 96 часов в клеточных линиях FE-PD, Karpas-299, KI-JK и MAC1.

Метод Чоу-Талалай (Chou-Talalay) применяли для расчета среднего индекса аддитивности (CI) (синергизм $CI < 0,9$, аддикция $CI = 0,9-1,1$, антагонизм/отсутствие пользы $CI > 1,1$).

Результаты

ADCT-301 продемонстрировал гораздо более высокую активность в Т-клеточных лимфомах ($n = 9$, медиана $IC_{50} = 4$ нМ; 95% С.И., 1,6 нМ - 0,9 нМ), по сравнению с В-клеточными лимфомами ($n = 48$, 0,7 нМ; 95% С.И.,

0,4 - 2,6 нМ) ($P = 0,047$). Активность *in vitro* сильно коррелировала с экспрессией CD25 как на уровне клеточной поверхности ($n = 53$, r Пирсона = -0,50, $P = 0,0001$), так и на уровне РНК ($n = 53$, r Пирсона = -0,52, $P < 0,0001$). CD25 также более высоко экспрессировался при Т-, чем В-клеточной лимфоме ($P < 0,0001$), что согласуется с различиями IC50, при этом корреляция все еще сохранялась внутри подгрупп (Т-клеточные лимфомы, r Пирсона = -0,90, $P = 0,0021$; В-клеточные лимфомы; r Пирсона = -0,3, $P = 0,05$).

Основываясь на более высокой активности в Т-клеточных лимфомах, комбинации, содержащие ADCT-301, оценивали в 4 клеточных линиях, полученных из периферической Т-клеточной лимфомы, не специфицированной иным образом ($n = 1$), ALK-пол ($n = 2$) или ALK-отр ($n = 1$) анапластической крупноклеточной лимфомы (ALCL).

Комбинация «ADCT-301 плюс ингибитор BCL2 венетоклакс» была синергетической во всех линиях клеток, кроме одной. Как продемонстрировано в таблицах данных, приведенных ниже.

Клеточная линия: FE-PD

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_H614

Ссылка: del Mistro et al., Leukemia, 1994, Jul;8(7): pp.1214-9

ADCx25 (нМ)	Венетоклакс (нМ)	Fa	CI	ADCx25 (нМ)	Венетоклакс (нМ)	Fa	CI
0,02	2,4	1,0	0,02	1,56	2,4	0,9	0,74
0,02	9,8	0,9	0,02	1,56	9,8	0,8	0,49
0,02	39,1	0,9	0,04	1,56	39,1	0,8	0,49
0,02	156,3	0,9	0,15	1,56	156,3	0,9	0,73
0,02	625,0	0,9	0,66	1,56	625,0	0,8	1,03
0,02	2500,0	0,9	2,10	1,56	2500,0	0,8	2,10
0,02	10000,0	0,4	3,08	1,56	10000,0	0,3	2,94
0,1	2,4	0,9	0,04	6,25	2,4	0,8	1,94
0,1	9,8	0,9	0,04	6,25	9,8	0,8	1,77
0,1	39,1	0,8	0,06	6,25	39,1	0,7	1,59
0,1	156,3	0,9	0,18	6,25	156,3	0,8	1,92
0,1	625,0	0,9	0,73	6,25	625,0	0,7	2,00
0,1	2500,0	0,8	1,81	6,25	2500,0	0,7	2,75
0,1	10000,0	0,3	2,96	6,25	10000,0	0,2	2,97
0,39	2,4	0,9	0,21	25	2,4	0,3	2,79
0,39	9,8	0,9	0,15	25	9,8	0,3	2,69
0,39	39,1	0,9	0,17	25	39,1	0,3	2,56
0,39	156,3	0,9	0,27	25	156,3	0,3	2,81
0,39	625,0	0,9	0,84	25	625,0	0,3	2,67
0,39	2500,0	0,8	2,16	25	2500,0	0,3	3,09
0,39	10000,0	0,3	2,85	25	10000,0	0,1	2,77

Клеточная линия: Karpas-299

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_1324

Ссылка: Fischer et al., Blood, 1988, Jul;72(1):pp.234-40.

ADCx25 (нМ)	Венетоклакс (нМ)	Fa	CI	ADCx25 (нМ)	Венетоклакс (нМ)	Fa	CI
0,02	2,4	0,9	0,04	1,56	625,0	0,8	0,68
0,02	9,8	0,9	0,06	1,56	2500,0	0,8	1,72
0,02	39,1	0,8	0,05	1,56	10000,0	0,5	0,40
0,02	156,3	0,9	0,27	6,25	2,4	0,9	3,71
0,02	625,0	0,9	1,09	6,25	9,8	0,8	1,44
0,02	2500,0	0,8	1,20	6,25	39,1	0,8	1,91
0,02	10000,0	0,5	0,37	6,25	156,3	0,8	2,80
0,1	2,4	0,9	0,14	6,25	625,0	0,8	2,14
0,1	9,8	0,9	0,17	6,25	2500,0	0,8	2,83
0,1	39,1	0,8	0,08	6,25	10000,0	0,4	0,22
0,1	156,3	0,8	0,20	25	2,4	0,6	0,63
0,1	625,0	0,8	0,46	25	9,8	0,7	0,67
0,1	2500,0	0,8	2,27	25	39,1	0,6	0,45
0,1	10000,0	0,5	0,40	25	156,3	0,7	0,78
0,39	2,4	0,9	0,36	25	625,0	0,6	0,67
0,39	9,8	0,9	1,25	25	2500,0	0,6	0,91
0,39	39,1	0,8	0,21	25	10000,0	0,3	0,10
0,39	156,3	0,8	0,34	100	2,4	0,3	0,05
0,39	625,0	0,8	0,75	100	9,8	0,3	0,05
0,39	2500,0	0,8	1,52	100	39,1	0,3	0,05
0,39	10000,0	0,4	0,32	100	156,3	0,3	0,07
1,56	2,4	0,9	1,29	100	625,0	0,3	0,06
1,56	9,8	0,9	1,21	100	2500,0	0,3	0,08
1,56	39,1	0,8	0,45	100	10000,0	0,2	0,08
1,56	156,3	0,8	0,60				

Клеточная линия: Ki-JK

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_2093

Ссылка: Shimakage et al., Intervirology, 1993;36(4):pp.215-24.

ADCx25 (нМ)	Венетоклакс (нМ)	Fa	CI	ADCx25 (нМ)	Венетоклакс (нМ)	Fa	CI
0,02	2,4	1,0	0,01	1,56	2,4	0,9	0,35
0,02	9,8	1,0	0,01	1,56	9,8	1,0	0,56
0,02	39,1	0,9	0,02	1,56	39,1	0,9	0,38
0,02	156,3	0,9	0,07	1,56	156,3	0,9	0,51
0,02	625,0	0,9	0,26	1,56	625,0	0,8	0,43

0,02	2500,0	0,9	0,97	1,56	2500,0	0,8	0,97
0,02	10000,0	0,4	1,54	1,56	10000,0	0,4	1,60
0,1	2,4	1,0	0,07	6,25	2,4	0,8	0,74
0,1	9,8	1,0	0,21	6,25	9,8	0,8	0,64
0,1	39,1	1,0	0,09	6,25	39,1	0,8	0,73
0,1	156,3	1,0	0,12	6,25	156,3	0,7	0,55
0,1	625,0	0,9	0,33	6,25	625,0	0,7	0,68
0,1	2500,0	0,9	1,12	6,25	2500,0	0,6	0,95
0,1	10000,0	0,4	1,55	6,25	10000,0	0,2	1,18
0,39	2,4	1,0	0,22	25	2,4	0,4	0,67
0,39	9,8	1,0	7077,08	25	9,8	0,3	0,65
0,39	39,1	1,0	0,50	25	39,1	0,3	0,61
0,39	156,3	1,0	0,37	25	156,3	0,3	0,57
0,39	625,0	0,9	0,33	25	625,0	0,2	0,53
0,39	2500,0	0,9	0,97	25	2500,0	0,2	0,57
0,39	10000,0	0,4	1,49	25	10000,0	0,0	0,52

Клеточная линия: Мас-1

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_H631

Ссылка: Su et al., Am J Pathol, 1988 Aug;132(2):pp.192-8.

ADCx25 (нМ)	Венетоклакс (нМ)	Fa	CI	ADCx25 (нМ)	Венетоклакс (нМ)	Fa	CI
0,02	2,4	0,9	0,23	1,56	2,4	0,8	0,72
0,02	9,8	0,9	0,23	1,56	9,8	0,7	0,51
0,02	39,1	0,8	0,21	1,56	39,1	0,8	0,80
0,02	156,3	0,7	0,32	1,56	156,3	0,7	0,48
0,02	625,0	0,7	0,97	1,56	625,0	0,6	0,36
0,02	2500,0	0,6	0,89	1,56	2500,0	0,5	0,33
0,1	2,4	0,9	0,21	6,25	2,4	0,7	1,88
0,1	9,8	0,8	0,10	6,25	9,8	0,7	1,61
0,1	39,1	0,8	0,21	6,25	39,1	0,7	1,05
0,1	156,3	0,8	0,42	6,25	156,3	0,7	0,73
0,1	625,0	0,7	0,51	6,25	625,0	0,6	0,41
0,1	2500,0	0,6	0,57	6,25	2500,0	0,5	0,30
0,39	2,4	0,8	0,23	25	2,4	0,5	0,59
0,39	9,8	0,8	0,43	25	9,8	0,5	0,37
0,39	39,1	0,8	0,64	25	39,1	0,5	0,32
0,39	156,3	0,8	0,52	25	156,3	0,4	0,19
0,39	625,0	0,7	0,59	25	625,0	0,4	0,19
0,39	2500,0	0,5	0,42	25	2500,0	0,3	0,09

Заключение

Сильная противолимфомная активность одного агента и наблюдаемый *in vitro* синергизм с целевыми агентами дают основания для продолжения клинической разработки ADCT-301 и определяют партнеров по комбинации для будущих клинических исследований.

Пример 2.

Вступление

Камиданлумаб теизин (ADCT-301) представляет собой конъюгат антитела к CD25 с лекарственным средством (ADC), конъюгированный через расщепляемый протеазой линкер с SG3199, высокоцитотоксичной малой бороздкой ДНК, сшивающей димер пирролобензодиазепина (Flynn et al. Mol Cancer Ther 2016, и как описано в настоящем документе).

ADCT-301 в настоящее время изучается в исследовании фазы I в качестве единственного агента при рецидивирующих/рефрактерных лимфомах (NCT02432235), распространенных солидных опухолях (NCT03621982) и остром миелоидном лейкозе (NCT02588092). Препарат обладает доклинической активностью в качестве единственного агента в 57 клеточных линиях лимфомы и в комбинации с выбранными препаратами в клеточных линиях, полученных из Т-клеточных лимфом.

Способы

Клеточные линии подвергали воздействию возрастающих концентраций ADCT-301 в течение 96 часов с последующим анализом пролиферации МТТ. Экспрессию CD25 измеряли как на уровне клеточной поверхности с помощью количественного определения флуоресценции (микросферы Quantum Simply Cellular), так и на уровне РНК (массивы Illumina HT-12 и панель онкологических биомаркеров HTG EdgeSeq). Исследования комбинаций возрастающих доз ADCT-301 и возрастающих доз дополнительных лекарственных препаратов оценивали с помощью анализа пролиферации МТТ в течение 96 часов в клеточных линиях FE-PD, Karpas-299, KI-JK и MAC1.

Метод Чоу-Талалай (Chou-Talalay) применяли для расчета среднего индекса аддитивности (CI) (синергизм $CI < 0,9$, аддикция $CI = 0,9-1,1$, антагонизм/отсутствие пользы $CI > 1,1$).

Результаты

ADCT-301 продемонстрировал гораздо более высокую активность в Т-клеточных лимфомах ($n = 9$, медиана $IC_{50} = 4$ пМ; 95% C.I., 1,6 пМ - 0,9 нМ), по сравнению с В-клеточными лимфомами ($n = 48$, 0,7 нМ; 95% C.I., 0,4 - 2,6 нМ) ($P = 0,047$). Активность *in vitro* сильно коррелировала с экспрессией CD25 как на уровне клеточной поверхности ($n = 53$, r Пирсона = -0,50, $P = 0,0001$), так и на уровне РНК ($n = 53$, r Пирсона = -0,52, $P < 0,0001$). CD25 также более высоко экспрессировался при Т-, чем В-клеточной лимфоме ($P < 0,0001$), что согласуется с различиями IC_{50} , при этом корреляция все еще сохранялась внутри подгрупп (Т-клеточные лимфомы, r Пирсона = -0,90, $P = 0,0021$; В-клеточные лимфомы; r Пирсона = -0,3, $P = 0,05$).

Основываясь на более высокой активности в Т-клеточных лимфомах, комбинации, содержащие ADCT-301, оценивали в 4 клеточных линиях, полученных из периферической Т-клеточной лимфомы, не специфицированной иным образом ($n = 1$), ALK-пол ($n = 2$) или ALK-отр ($n = 1$) анапластической

крупноклеточной лимфомы (ALCL).

Комбинация «ADCT-301 плюс ингибитор mTOR эверолимус» продемонстрировала синергизм в 4/4 клеточных линиях, как показано в таблицах данных, приведенных ниже.

Клеточная линия: FE-PD

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_H614

Ссылка: del Mistro et al., Leukemia, 1994, Jul;8(7): pp.1214-9

ADCx25 (нМ)	Эверолимус (нМ)	Fa	CI	ADCx25 (нМ)	Эверолимус (нМ)	Fa	CI
0,02	0,24	0,41	255,98	0,39	62,50	0,29	0,02
0,02	0,98	0,39	17,76	0,39	250	0,30	0,02
0,02	3,91	0,34	0,03	0,39	1000	0,30	0,03
0,02	15,63	0,33	0,04	1,56	0,24	0,30	0,07
0,02	62,50	0,35	1,89	1,56	0,98	0,59	349407000000000,0
0,02	250	0,34	5,69	1,56	3,91	0,28	0,06
0,02	1000	0,33	2,44	1,56	15,63	0,26	0,05
0,1	0,24	0,39	12,35	1,56	62,50	0,24	0,05
0,1	0,98	0,34	0,01	1,56	250	0,25	0,05
0,1	3,91	0,34	0,03	1,56	1000	0,26	0,05
0,1	15,63	0,31	0,01	6,25	0,24	0,11	0,05
0,1	62,50	0,34	0,39	6,25	0,98	0,11	0,05
0,1	250	0,33	1,03	6,25	3,91	0,10	0,04
0,1	1000	0,34	21,50	6,25	15,63	0,10	0,05
0,39	0,24	0,37	0,30	6,25	62,50	0,08	0,03
0,39	0,98	0,35	0,07	6,25	250	0,08	0,03
0,39	3,91	0,31	0,02	6,25	1000	0,07	0,03
0,39	15,63	0,30	0,02				

Клеточная линия: Karpas-299

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_1324

Ссылка: Fischer et al., Blood, 1988, Jul;72(1):pp.234-40.

ADCx25 (нМ)	Эверолимус (нМ)	Fa	CI	ADCx25 (нМ)	Эверолимус (нМ)	Fa	CI
0,02	0,24	0,39	1,79	1,56	62,50	0,23	0,02
0,02	0,98	0,35	0,63	1,56	250	0,21	0,01
0,02	3,91	0,30	0,10	1,56	1000	0,21	0,05
0,02	15,63	0,27	0,07	6,25	0,24	0,28	0,02
0,02	62,50	0,25	0,05	6,25	0,98	0,24	0,01
0,02	250	0,26	0,63	6,25	3,91	0,21	0,01
0,02	1000	0,26	2,55	6,25	15,63	0,20	0,01

0,1	0,24	0,37	0,62	6,25	62,50	0,18	0,00
0,1	0,98	0,33	0,28	6,25	250	0,19	0,01
0,1	3,91	0,28	0,02	6,25	1000	0,20	0,03
0,1	15,63	0,26	0,04	25	0,24	0,22	0,03
0,1	62,50	0,24	0,02	25	0,98	0,21	0,03
0,1	250	0,23	0,04	25	3,91	0,17	0,02
0,1	1000	0,25	0,79	25	15,63	0,18	0,02
0,39	0,24	0,36	0,37	25	62,50	0,16	0,01
0,39	0,98	0,31	0,07	25	250	0,16	0,01
0,39	3,91	0,27	0,01	25	1000	0,17	0,01
0,39	15,63	0,26	0,02	100	0,24	0,15	0,03
0,39	62,50	0,22	0,01	100	0,98	0,14	0,03
0,39	250	0,23	0,07	100	3,91	0,14	0,03
0,39	1000	0,22	0,07	100	15,63	0,14	0,03
1,56	0,24	0,32	0,04	100	62,50	0,13	0,03
1,56	0,98	0,29	0,02	100	250	0,13	0,02
1,56	3,91	0,25	0,01	100	1000	0,13	0,02
1,56	15,63	0,23	0,01				

Клеточная линия: Кi-JK

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_2093

Ссылка: Shimakage et al., Intervirology, 1993;36(4):pp.215-24.

ADCx25 (нМ)	Эверолимус (нМ)	Fa	CI	ADCx25 (нМ)	Эверолимус (нМ)	Fa	CI
0,02	0,24	0,53	0,448	0,39	62,5	0,35	0,021
0,02	0,98	0,50	0,231	0,39	250	0,35	0,022
0,02	3,91	0,46	0,066	0,39	1000	0,34	0,025
0,02	15,63	0,44	0,053	1,56	0,24	0,35	0,087
0,02	62,5	0,42	0,077	1,56	0,98	0,32	0,066
0,02	250	0,42	0,201	1,56	3,91	0,28	0,042
0,02	1000	0,41	0,605	1,56	15,63	0,26	0,032
0,1	0,24	0,49	0,046	1,56	62,5	0,25	0,029
0,1	0,98	0,46	0,035	1,56	250	0,22	0,020
0,1	3,91	0,41	0,012	1,56	1000	0,21	0,017
0,1	15,63	0,40	0,013	6,25	0,24	0,11	0,011
0,1	62,5	0,39	0,016	6,25	0,98	0,10	0,009
0,1	250	0,37	0,017	6,25	3,91	0,08	0,005
0,1	1000	0,39	0,120	6,25	15,63	0,07	0,004
0,39	0,24	0,45	0,055	6,25	62,5	0,06	0,003
0,39	0,98	0,40	0,037	6,25	250	0,06	0,003

0,39	3,91	0,37	0,027	6,25	1000	0,06	0,003
0,39	15,63	0,39	0,033				

Клеточная линия: Mac-1

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_H631

Ссылка: Su et al., Am J Pathol, 1988 Aug;132(2):pp.192-8.

ADCx25 (нМ)	Эверолимус (нМ)	Fa	CI	ADCx25 (нМ)	Эверолимус (нМ)	Fa	CI
0,02	0,24	0,47	9.93E+04	1,56	0,24	0,41	0,84
0,02	0,98	0,42	25,40	1,56	0,98	0,37	0,25
0,02	3,91	0,36	0,00	1,56	3,91	0,34	0,23
0,02	15,63	0,39	2,00	1,56	15,63	0,35	0,24
0,02	62,50	0,39	12,36	1,56	62,50	0,34	0,23
0,02	250	0,40	408,51	1,56	250	0,35	0,25
0,02	1000	0,40	253,77	1,56	1000	0,35	0,25
0,1	0,24	0,44	420,27	6,25	0,24	0,28	0,82
0,1	0,98	0,39	0,05	6,25	0,98	0,20	0,67
0,1	3,91	0,38	0,05	6,25	3,91	0,19	0,64
0,1	15,63	0,38	0,27	6,25	15,63	0,19	0,64
0,1	62,50	0,39	7,06	6,25	62,50	0,22	0,70
0,1	250	0,38	4,29	6,25	250	0,22	0,69
0,1	1000	0,39	64,12	6,25	1000	0,21	0,68
0,39	0,24	0,44	350,66	25	0,24	0,07	1,51
0,39	0,98	0,39	0,22	25	0,98	0,06	1,37
0,39	3,91	0,38	0,08	25	3,91	0,04	1,18
0,39	15,63	0,36	0,07	25	15,63	0,06	1,40
0,39	62,50	0,36	0,08	25	62,50	0,04	1,13
0,39	250	0,37	0,78	25	250	0,04	1,12
0,39	1000	0,35	0,08	25	1000	0,03	0,96

Закключение

Сильная противолимфомная активность одного агента и наблюдаемый in vitro синергизм с целевыми агентами дают основания для продолжения клинической разработки ADCT-301 и определяют партнеров по комбинации для будущих клинических исследований.

Пример 3.

Вступление

Камиданлумаб тезирин (ADCT-301) представляет собой конъюгат антитела к CD25 с лекарственным средством (ADC), конъюгированный через расщепляемый протеазой линкер с SG3199, высокоцитотоксичной малой бороздкой ДНК, сшивающей димер пирролобензодиазепина (Flynn et al. Mol

Cancer Ther 2016, и как описано в настоящем документе).

ADCT-301 в настоящее время изучается в исследовании фазы I в качестве единственного агента при рецидивирующих/рефрактерных лимфомах (NCT02432235), распространенных солидных опухолях (NCT03621982) и остром миелоидном лейкозе (NCT02588092). Препарат обладает доклинической активностью в качестве единственного агента в 57 клеточных линиях лимфомы и в комбинации с выбранными препаратами в клеточных линиях, полученных из Т-клеточных лимфом.

Способы

Клеточные линии подвергали воздействию возрастающих концентраций ADCT-301 в течение 96 часов с последующим анализом пролиферации МТТ. Экспрессию CD25 измеряли как на уровне клеточной поверхности с помощью количественного определения флуоресценции (микросферы Quantum Simply Cellular), так и на уровне РНК (массивы Illumina HT-12 и панель онкологических биомаркеров HTG EdgeSeq). Исследования комбинаций возрастающих доз ADCT-301 и возрастающих доз дополнительных лекарственных препаратов оценивали с помощью анализа пролиферации МТТ в течение 96 часов в клеточных линиях FE-PD, Karpas-299, KI-JK и MAC1.

Метод Чоу-Талалай (Chou-Talalay) применяли для расчета среднего индекса аддитивности (CI) (синергизм $CI < 0,9$, аддикция $CI = 0,9-1,1$, антагонизм/отсутствие пользы $CI > 1,1$).

Результаты

ADCT-301 продемонстрировал гораздо более высокую активность в Т-клеточных лимфомах ($n = 9$, медиана $IC_{50} = 4$ нМ; 95% С.И., 1,6 нМ - 0,9 нМ), по сравнению с В-клеточными лимфомами ($n = 48$, 0,7 нМ; 95% С.И., 0,4 - 2,6 нМ) ($P = 0,047$). Активность *in vitro* сильно коррелировала с экспрессией CD25 как на уровне клеточной поверхности ($n = 53$, r Пирсона = -0,50, $P = 0,0001$), так и на уровне РНК ($n = 53$, r Пирсона = -0,52, $P < 0,0001$). CD25 также более высоко экспрессировался при Т-, чем В-клеточной лимфоме ($P < 0,0001$), что согласуется с различиями IC_{50} , при этом корреляция все еще сохранялась внутри подгрупп (Т-клеточные лимфомы, r Пирсона = -0,90, $P = 0,0021$; В-клеточные лимфомы, r Пирсона = -0,3, $P = 0,05$).

Основываясь на более высокой активности в Т-клеточных лимфомах, комбинации, содержащие ADCT-301, оценивали в 4 клеточных линиях, полученных из периферической Т-клеточной лимфомы, не специфицированной иным образом ($n = 1$), ALK-пол ($n = 2$) или ALK-отр ($n = 1$) анапластической крупноклеточной лимфомы (ALCL).

Комбинация «ADCT-301 плюс ингибитор PI3K копанлисиб» была синергетической во всех линиях клеток, кроме одной.

Комбинация «ADCT-301 плюс ингибитор HDAC вориностат» была также синергетической во всех линиях клеток, кроме одной.

Комбинация «ADCT-301 плюс ингибитор HDAC ромидеписин» приводила к синергизму в 2/4 линиях клеток.

Комбинация ADCT-301 с антифолатом пралатрексатом была синергетической в клеточных линиях 2/2 ALK-

пол ALCL.

Комбинация ADCT-301 с ингибитором протеасом бортезомибом приводила к синергизму в 2/4 клеточных линиях.

Наконец, комбинация ADCT-301 с бендамустином обеспечивает синергизм в 1 из 4 клеточных линий.

Данные представлены в таблицах ниже.

Комбинация: ADCT-301 + копанлисиб

Клеточная линия: FE-PD

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_H614

Ссылка: del Mistro et al., Leukemia, 1994, Jul;8(7): pp.1214-9

ADCx25 (нМ)	Копанлисиб (нМ)	Fa	CI	ADCx25 (нМ)	Копанлисиб (нМ)	Fa	CI
0,02	0,5	0,87	0,07	0,39	125	0,82	3,13
0,02	2,0	0,92	0,42	0,39	500	0,75	4,66
0,02	7,8	0,83	0,22	0,39	2000	0,16	0,05
0,02	31	0,85	1,01	1,56	0,5	0,91	5,97
0,02	125	0,80	2,04	1,56	2,0	0,86	2,90
0,02	500	0,79	6,74	1,56	7,8	0,82	2,11
0,02	2000	0,18	0,06	1,56	31	0,78	1,69
0,1	0,5	0,90	0,36	1,56	125	0,70	1,35
0,1	2,0	0,83	0,19	1,56	500	0,54	0,85
0,1	7,8	0,88	0,66	1,56	2000	0,13	0,04
0,1	31	0,79	0,55	6,25	0,5	0,33	0,33
0,1	125	0,79	1,89	6,25	2,0	0,25	0,19
0,1	500	0,78	6,03	6,25	7,8	0,19	0,12
0,1	2000	0,17	0,06	6,25	31	0,26	0,22
0,39	0,5	0,92	1,69	6,25	125	0,18	0,11
0,39	2,0	0,87	0,88	6,25	500	0,12	0,06
0,39	7,8	0,86	1,03	6,25	2000	0,05	0,02
0,39	31	0,84	1,48				

Клеточная линия: Karpas-299

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_1324

Ссылка: Fischer et al., Blood, 1988, Jul;72(1):pp.234-40.

ADCx25 (нМ)	Копанлисиб (нМ)	Fa	CI	ADCx25 (нМ)	Копанлисиб (нМ)	Fa	CI
----------------	--------------------	----	----	----------------	--------------------	----	----

0,02	0,5	0,99	47,36	1,56	125	0,86	14,80
0,02	2,0	0,95	3,14	1,56	500	0,49	0,86
0,02	7,8	0,94	7,01	1,56	2000	0,16	0,08
0,02	31	0,92	12,92	6,25	0,5	0,88	2,31
0,02	125	0,95	153,10	6,25	2,0	0,42	0,11
0,02	500	0,67	4,52	6,25	7,8	0,41	0,11
0,02	2000	0,15	0,07	6,25	31	0,42	0,13
0,1	0,5	0,95	0,92	6,25	125	0,65	1,25
0,1	2,0	0,93	1,41	6,25	500	0,32	0,22
0,1	7,8	0,92	3,74	6,25	2000	0,15	0,09
0,1	31	0,90	9,56	25	0,5	0,50	0,64
0,1	125	0,90	34,02	25	2,0	0,47	0,55
0,1	500	0,65	3,86	25	7,8	0,43	0,45
0,1	2000	0,16	0,08	25	31	0,42	0,46
0,39	0,5	0,98	8,02	25	125	0,35	0,34
0,39	2,0	0,91	0,82	25	500	0,21	0,16
0,39	7,8	0,96	18,19	25	2000	0,11	0,07
0,39	31	0,93	17,72	100	0,5	0,23	0,52
0,39	125	0,91	48,65	100	2,0	0,24	0,55
0,39	500	0,62	2,86	100	7,8	0,22	0,47
0,39	2000	0,16	0,08	100	31	0,21	0,47
1,56	0,5	0,92	1,25	100	125	0,20	0,43
1,56	2,0	0,88	0,84	100	500	0,12	0,20
1,56	7,8	0,88	1,85	100	2000	0,09	0,13
1,56	31	0,86	4,26				

Клеточная линия: Ki-JK

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_2093

Ссылка: Shimakage et al., Intervirology, 1993;36(4):pp.215-24.

ADCx25 (нМ)	Копанлисиб (нМ)	Fa	CI	ADCx25 (нМ)	Копанлисиб (нМ)	Fa	CI
0,02	0,2	1,00	3.99E+08	0,39	15,6	0,85	1,68
0,02	1,0	0,95	0,56	0,39	62,5	0,70	1,79
0,02	3,9	0,98	5,81	0,39	250,0	0,32	0,77
0,02	15,6	0,88	1,94	1,56	0,2	0,74	1,00
0,02	62,5	0,76	2,48	1,56	1,0	0,72	0,98
0,02	250,0	0,36	0,84	1,56	3,9	0,78	1,23
0,1	0,2	0,93	0,17	1,56	15,6	0,69	1,27
0,1	1,0	0,87	0,19	1,56	62,5	0,58	1,51
0,1	3,9	0,92	1,12	1,56	250,0	0,17	0,61

0,1	15,6	0,84	1,25	6,25	0,2	0,43	2,51
0,1	62,5	0,75	2,27	6,25	1,0	0,46	2,62
0,1	250,0	0,33	0,72	6,25	3,9	0,39	2,41
0,39	0,2	0,87	0,35	6,25	15,6	0,39	2,46
0,39	1,0	0,87	0,44	6,25	62,5	0,14	1,54
0,39	3,9	0,95	2,27	6,25	250,0	0,02	0,76

Клеточная линия: Мас-1

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_H631

Ссылка: Su et al., Am J Pathol, 1988 Aug;132(2):pp.192-8.

ADCx25 (нМ)	Копанлисиб (нМ)	Fa	CI	ADCx25 (нМ)	Копанлисиб (нМ)	Fa	CI
0,02	0,2	0,92	0,50	1,56	0,2	0,90	1,96
0,02	1,0	0,80	0,06	1,56	1,0	0,87	1,58
0,02	3,9	0,76	0,10	1,56	3,9	0,83	1,13
0,02	15,6	0,81	0,96	1,56	15,6	0,83	2,44
0,02	62,5	0,76	1,58	1,56	62,5	0,78	2,70
0,02	250,0	0,52	0,18	1,56	250,0	0,49	0,18
0,1	0,2	0,87	0,14	6,25	0,2	0,70	0,89
0,1	1,0	0,81	0,10	6,25	1,0	0,73	1,22
0,1	3,9	0,80	0,22	6,25	3,9	0,63	0,57
0,1	15,6	0,78	0,60	6,25	15,6	0,54	0,33
0,1	62,5	0,76	1,53	6,25	62,5	0,43	0,17
0,1	250,0	0,57	0,37	6,25	250,0	0,24	0,04
0,39	0,2	0,98	95,14	25	0,2	0,19	0,10
0,39	1,0	0,82	0,23	25	1,0	0,09	0,03
0,39	3,9	0,84	0,79	25	3,9	0,04	0,01
0,39	15,6	0,82	1,52	25	15,6	0,06	0,01
0,39	62,5	0,77	1,99	25	62,5	0,02	0,00
0,39	250,0	0,57	0,40	25	250,0	0,01	0,00

Комбинация: ADCT-301 + вориностат

Клеточная линия: FE-PD

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_H614

Ссылка: del Mistro et al., Leukemia, 1994, Jul;8(7): pp.1214-9

ADCx25 (нМ)	Вориностат (нМ)	Fa	CI	ADCx25 (нМ)	Вориностат (нМ)	Fa	CI
0,02	31	0,86	0,41	0,39	250	0,84	3,54
0,02	62	0,83	0,57	0,39	500	0,35	0,92
0,02	125	0,84	1,14	0,39	1000	0,12	0,70

0,02	250	0,87	2,65	1,56	31	0,78	2,93
0,02	500	0,38	1,00	1,56	62	0,80	4,08
0,02	1000	0,12	0,71	1,56	125	0,80	4,42
0,1	31	0,84	0,64	1,56	250	0,56	1,13
0,1	62	0,82	0,79	1,56	500	0,23	0,63
0,1	125	0,94	6,04	1,56	1000	0,11	0,66
0,1	250	0,91	4,90	6,25	31	0,43	0,55
0,1	500	0,41	1,09	6,25	62	0,40	0,51
0,1	1000	0,12	0,70	6,25	125	0,30	0,35
0,39	31	0,85	2,09	6,25	250	0,16	0,25
0,39	62	0,88	3,95	6,25	500	0,09	0,29
0,39	125	0,91	7,46	6,25	1000	0,09	0,58

Клеточная линия: Karpas-299

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_1324

Ссылка: Fischer et al., Blood, 1988, Jul;72(1):pp.234-40.

ADCx25 (нМ)	Вориностат (нМ)	Fa	CI	ADCx25 (нМ)	Вориностат (нМ)	Fa	CI
0,02	31	0,95	0,66	1,56	250	0,78	1,40
0,02	62	0,96	1,45	1,56	500	0,27	0,37
0,02	125	0,92	1,58	6,25	31	0,86	1,76
0,02	250	0,86	1,91	6,25	62	0,82	1,32
0,02	500	0,33	0,48	6,25	125	0,75	1,03
0,1	31	0,96	0,95	6,25	250	0,61	0,82
0,1	62	0,93	1,03	6,25	500	0,23	0,33
0,1	125	0,95	2,45	25	31	0,46	0,39
0,1	250	0,86	1,92	25	62	0,40	0,32
0,1	500	0,32	0,46	25	125	0,38	0,36
0,39	31	0,99	5,00	25	250	0,33	0,40
0,39	62	0,98	5,57	25	500	0,18	0,30
0,39	125	0,97	4,86	100	31	0,25	0,39
0,39	250	0,86	2,01	100	62	0,25	0,40
0,39	500	0,29	0,41	100	125	0,25	0,43
1,56	31	0,95	2,30	100	250	0,23	0,48
1,56	62	0,89	1,10	100	500	0,12	0,27
1,56	125	0,94	3,25				

Клеточная линия: Ki-JK

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_2093

Ссылка: Shimakage et al., Intervirology, 1993;36(4):pp.215-24.

ADCx25 (нМ)	Вориностат (нМ)	Fa	CI	ADCx25 (нМ)	Вориностат (нМ)	Fa	CI
0,02	31	0,95	0,24	1,56	31	0,83	1,92
0,02	62	0,97	0,48	1,56	62	0,72	0,98
0,02	125	0,90	0,41	1,56	125	0,69	0,94
0,02	250	0,77	0,55	1,56	250	0,50	0,63
0,02	500	0,32	0,58	1,56	500	0,18	0,50
0,1	31	0,90	0,35	6,25	31	0,39	0,65
0,1	62	0,89	0,39	6,25	62	0,39	0,67
0,1	125	0,84	0,43	6,25	125	0,33	0,59
0,1	250	0,73	0,56	6,25	250	0,26	0,55
0,1	500	0,30	0,57	6,25	500	0,07	0,38
0,39	31	0,91	1,19	25	31	0,13	0,45
0,39	62	0,90	1,15	25	62	0,12	0,44
0,39	125	0,89	1,20	25	125	0,12	0,48
0,39	250	0,66	0,59	25	250	0,10	0,48
0,39	500	0,26	0,55	25	500	0,04	0,36

Клеточная линия: Мас-1

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_H631

Ссылка: Su et al., Am J Pathol, 1988 Aug;132(2):pp.192-8.

ADCx25 (нМ)	Вориностат (нМ)	Fa	CI	ADCx25 (нМ)	Вориностат (нМ)	Fa	CI
0,02	31	0,84	0,15	1,56	31	0,77	0,95
0,02	62	0,85	0,35	1,56	62	0,77	0,98
0,02	125	0,90	1,56	1,56	125	0,76	0,93
0,02	250	0,98	83,46	1,56	250	0,71	0,65
0,02	500	0,40	0,04	1,56	500	0,24	0,01
0,1	31	0,83	0,24	6,25	31	0,69	1,47
0,1	62	0,84	0,40	6,25	62	0,63	0,78
0,1	125	0,81	0,43	6,25	125	0,62	0,72
0,1	250	0,90	3,77	6,25	250	0,45	0,15
0,1	500	0,40	0,03	6,25	500	0,07	0,00
0,39	31	0,79	0,38	25	31	0,31	0,12
0,39	62	0,82	0,62	25	62	0,19	0,02
0,39	125	0,80	0,61	25	125	0,12	0,01
0,39	250	0,78	0,75	25	250	0,04	0,00
0,39	500	0,32	0,02	25	500	0,0024	9.17E-07

Комбинация: ADCT-301 + ромидеписин

Клеточная линия: FE-PD

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_H614

Ссылка: del Mistro et al., Leukemia, 1994, Jul;8(7): pp.1214-9

ADCx25 (нМ)	Ромидепсин (нМ)	Fa	CI	ADCx25 (нМ)	Ромидепсин (нМ)	Fa	CI
0,02	0,156	1,000	2.59E+22	0,39	0,625	0,79	0,95
0,02	0,312	1,000	2.59E+22	0,39	1,25	0,13	1,22
0,02	0,625	0,85	0,92	1,56	0,156	1,0	2.02E+24
0,02	1,25	0,15	1,24	1,56	0,312	0,91	8,30
0,1	0,156	0,91	0,77	1,56	0,625	0,61	0,81
0,1	0,312	0,90	0,81	1,56	1,25	0,12	1,21
0,1	0,625	0,87	1,06	6,25	0,156	0,56	0,23
0,1	1,25	0,15	1,24	6,25	0,312	0,54	0,41
0,39	0,156	1,0	5.06E+23	6,25	0,625	0,27	0,67
0,39	0,312	0,98	268,02	6,25	1,25	0,06	1,11

Клеточная линия: Karpas-299

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_1324

Ссылка: Fischer et al., Blood, 1988, Jul;72(1):pp.234-40.

ADCx25 (нМ)	Ромидепсин (нМ)	Fa	CI	ADCx25 (нМ)	Ромидепсин (нМ)	Fa	CI
0,02	0,156	0,98	0,37	1,56	0,625	0,72	1,19
0,02	0,312	0,90	0,64	6,25	0,156	0,92	0,88
0,02	0,625	0,76	1,18	6,25	0,312	0,83	0,83
0,1	0,156	1,0	1.26E+05	6,25	0,625	0,60	1,17
0,1	0,312	0,94	0,68	25	0,156	0,39	0,37
0,1	0,625	0,80	1,20	25	0,312	0,29	0,57
0,39	0,156	1,0	4.90E+05	25	0,625	0,22	1,01
0,39	0,312	0,93	0,70	100	0,156	0,13	0,33
0,39	0,625	0,78	1,20	100	0,312	0,12	0,55
1,56	0,156	1,0	1.96E+06	100	0,625	0,04	0,85
1,56	0,312	0,85	0,68				

Клеточная линия: Ki-JK

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_2093

Ссылка: Shimakage et al., Intervirology, 1993;36(4):pp.215-24.

ADCx25 (нМ)	Ромидепсин (нМ)	Fa	CI	ADCx25 (нМ)	Ромидепсин (нМ)	Fa	CI
0,02	0,156	0,95	0,80	1,56	0,156	0,88	0,93
0,02	0,312	0,82	0,72	1,56	0,312	0,73	0,86

0,02	0,625	0,61	0,79	1,56	0,625	0,52	0,89
0,1	0,156	0,93	0,70	6,25	0,156	0,50	1,12
0,1	0,312	0,78	0,64	6,25	0,312	0,44	1,15
0,1	0,625	0,65	0,87	6,25	0,625	0,28	1,07
0,39	0,156	0,88	0,58	25	0,156	0,12	2,13
0,39	0,312	0,84	0,89	25	0,312	0,08	1,85
0,39	0,625	0,63	0,89	25	0,625	0,04	1,56

Клеточная линия: Мас-1

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_H631

Ссылка: Su et al., Am J Pathol, 1988 Aug;132(2):pp.192-8.

ADCx25 (нМ)	Ромидепсин (нМ)	Fa	CI	ADCx25 (нМ)	Ромидепсин (нМ)	Fa	CI
0,02	0,156	1,000	3.14E+03	1,56	0,156	1,000	3.15E+03
0,02	0,312	0,951	1,069	1,56	0,312	1,000	6.29E+03
0,02	0,625	0,817	0,942	1,56	0,625	0,840	1,089
0,1	0,156	1,000	3.14E+03	6,25	0,156	0,792	0,417
0,1	0,312	0,988	2,384	6,25	0,312	0,725	0,528
0,1	0,625	0,901	1,406	6,25	0,625	0,338	0,382
0,39	0,156	1,000	3.14E+03	25	0,156	0,266	0,423
0,39	0,312	1,000	6.28E+03	25	0,312	0,006	0,104
0,39	0,625	0,919	1,613	25	0,625	0,141	0,428

Комбинация: ADCT-301 + пралатрексам

Клеточная линия: Karpas-299

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_1324

Ссылка: Fischer et al., Blood, 1988, Jul;72(1):pp.234-40.

ADCx25 (нМ)	Пралатрексам (нМ)	Fa	CI	ADCx25 (нМ)	Пралатрексам (нМ)	Fa	CI
0,02	0,013	0,94	9,05	1,56	1,1	0,18	0,48
0,02	0,04	0,42	0,12	1,56	3,3	0,18	1,35
0,02	0,12	0,19	0,06	1,56	10	0,21	5,59
0,02	0,37	0,19	0,17	6,25	0,013	0,73	4,87
0,02	1,1	0,20	0,55	6,25	0,04	0,34	0,14
0,02	3,3	0,20	1,72	6,25	0,12	0,19	0,07
0,02	10	0,21	5,93	6,25	0,37	0,19	0,18
0,1	0,013	0,91	4,62	6,25	1,1	0,19	0,51
0,1	0,04	0,39	0,10	6,25	3,3	0,17	1,29
0,1	0,12	0,20	0,06	6,25	10	0,21	5,60

0,1	0,37	0,19	0,18	25	0,013	0,43	0,81
0,1	1,1	0,19	0,52	25	0,04	0,37	0,50
0,1	3,3	0,19	1,64	25	0,12	0,20	0,12
0,1	10	0,22	6,28	25	0,37	0,19	0,22
0,39	0,013	0,89	6,78	25	1,1	0,20	0,63
0,39	0,04	0,39	0,11	25	3,3	0,18	1,49
0,39	0,12	0,19	0,06	25	10	0,19	4,76
0,39	0,37	0,19	0,17	100	0,013	0,15	0,10
0,39	1,1	0,20	0,57	100	0,04	0,15	0,11
0,39	3,3	0,19	1,57	100	0,12	0,14	0,10
0,39	10	0,21	5,90	100	0,37	0,14	0,18
1,56	0,013	0,80	3,49	100	1,1	0,13	0,30
1,56	0,04	0,33	0,08	100	3,3	0,13	0,77
1,56	0,12	0,18	0,06	100	10	0,14	2,73
1,56	0,37	0,18	0,17				

Клеточная линия: Ki-JK

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_2093

Ссылка: Shimakage et al., Intervirology, 1993;36(4):pp.215-24.

ADCx25 (нМ)	Пралатрексат (нМ)	Fa	CI	ADCx25 (нМ)	Пралатрексат (нМ)	Fa	CI
0,02	0,013	0,61	109,64	0,39	1,1	0,18	0,48
0,02	0,04	0,22	0,07	0,39	3,3	0,18	1,36
0,02	0,12	0,20	0,09	0,39	10	0,18	4,56
0,02	0,37	0,19	0,24	1,56	0,013	0,52	18,55
0,02	1,1	0,19	0,56	1,56	0,04	0,20	0,04
0,02	3,3	0,18	1,44	1,56	0,12	0,19	0,07
0,02	10	0,19	4,95	1,56	0,37	0,18	0,14
0,1	0,013	0,62	141,49	1,56	1,1	0,17	0,37
0,1	0,04	0,22	0,06	1,56	3,3	0,17	1,07
0,1	0,12	0,20	0,10	1,56	10	0,18	3,98
0,1	0,37	0,19	0,23	6,25	0,013	0,40	1,61
0,1	1,1	0,19	0,56	6,25	0,04	0,22	0,09
0,1	3,3	0,18	1,60	6,25	0,12	0,19	0,11
0,1	10	0,19	6,05	6,25	0,37	0,18	0,20
0,39	0,013	0,60	82,07	6,25	1,1	0,18	0,50
0,39	0,04	0,22	0,05	6,25	3,3	0,18	1,32
0,39	0,12	0,19	0,08	6,25	10	0,186	5,020
0,39	0,37	0,19	0,19				

Комбинация: ADCT-301 + бортезомиб

Клеточная линия: FE-PD

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_H614

Ссылка: del Mistro et al., Leukemia, 1994, Jul;8(7): pp.1214-9

ADCx25 (нМ)	Бортезомиб (нМ)	Fa	CI	ADCx25 (нМ)	Бортезомиб (нМ)	Fa	CI
0,02	0,003	0,95	0,04	0,39	0,07	0,89	0,14
0,02	0,008	0,92	0,01	0,39	0,22	0,89	0,13
0,02	0,025	0,93	0,02	0,39	0,66	0,85	0,06
0,02	0,07	0,92	0,02	1,56	0,003	0,92	1,04
0,02	0,22	0,94	0,10	1,56	0,008	0,89	0,56
0,02	0,66	0,92	0,01	1,56	0,025	0,88	0,47
0,1	0,003	0,94	0,13	1,56	0,07	0,88	0,41
0,1	0,008	0,91	0,06	1,56	0,22	0,85	0,25
0,1	0,025	0,94	0,12	1,56	0,66	0,81	0,15
0,1	0,07	0,91	0,05	6,25	0,003	0,75	0,30
0,1	0,22	0,91	0,05	6,25	0,008	0,71	0,20
0,1	0,66	0,83	0,01	6,25	0,025	0,71	0,19
0,39	0,003	0,94	0,49	6,25	0,07	0,71	0,20
0,39	0,008	0,91	0,19	6,25	0,22	0,64	0,10
0,39	0,025	0,91	0,20	6,25	0,66	0,49	0,03

Клеточная линия: Karpas-299

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_1324

Ссылка: Fischer et al., Blood, 1988, Jul;72(1):pp.234-40.

ADCx25 (нМ)	Бортезомиб (нМ)	Fa	CI	ADCx25 (нМ)	Бортезомиб (нМ)	Fa	CI
0,02	0,003	0,97	0,04	1,56	0,07	0,63	0,38
0,02	0,008	0,90	0,06	1,56	0,22	0,76	1,23
0,02	0,025	0,88	0,17	1,56	0,66	0,47	1,96
0,02	0,07	0,86	0,44	6,25	0,003	0,79	0,74
0,02	0,22	0,88	1,49	6,25	0,008	0,60	0,46
0,02	0,66	0,68	2,69	6,25	0,025	0,71	0,67
0,1	0,003	0,95	0,06	6,25	0,07	0,56	0,62
0,1	0,008	0,90	0,08	6,25	0,22	0,49	0,98
0,1	0,025	0,77	0,13	6,25	0,66	0,48	2,21
0,1	0,07	0,90	0,54	25	0,003	0,49	1,31
0,1	0,22	0,82	1,24	25	0,008	0,46	1,23
0,1	0,66	0,67	2,65	25	0,025	0,37	1,03

0,39	0,003	0,92	0,11	25	0,07	0,42	1,29
0,39	0,008	0,88	0,12	25	0,22	0,40	1,59
0,39	0,025	0,69	0,14	25	0,66	0,32	2,28
0,39	0,07	0,65	0,30	100	0,003	0,27	2,97
0,39	0,22	0,65	0,89	100	0,008	0,26	2,87
0,39	0,66	0,60	2,38	100	0,025	0,24	2,69
1,56	0,003	0,90	0,34	100	0,07	0,23	2,72
1,56	0,008	0,86	0,29	100	0,22	0,22	2,94
1,56	0,025	0,79	0,31	100	0,66	0,18	3,22

Клеточная линия: Ki-JK

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_2093

Ссылка: Shimakage et al., Intervirology, 1993;36(4):pp.215-24.

ADCx25 (нМ)	Бортезомиб (нМ)	Fa	CI	ADCx25 (нМ)	Бортезомиб (нМ)	Fa	CI
0,02	0,003	0,89	0,31	1,56	0,003	0,79	5,35
0,02	0,008	0,89	0,37	1,56	0,008	0,75	3,34
0,02	0,025	0,83	0,25	1,56	0,025	0,73	2,79
0,02	0,07	0,79	0,43	1,56	0,07	0,67	1,96
0,02	0,22	0,81	1,30	1,56	0,22	0,61	1,73
0,02	0,66	0,56	2,21	1,56	0,66	0,44	2,06
0,1	0,003	0,90	1,71	6,25	0,003	0,40	0,75
0,1	0,008	0,86	0,88	6,25	0,008	0,37	0,62
0,1	0,025	0,82	0,62	6,25	0,025	0,35	0,58
0,1	0,07	0,81	0,79	6,25	0,07	0,35	0,66
0,1	0,22	0,70	1,08	6,25	0,22	0,30	0,81
0,1	0,66	0,55	2,20	6,25	0,66	0,26	1,52
0,39	0,003	0,83	2,31	25	0,003	0,13	0,17
0,39	0,008	0,83	2,15	25	0,008	0,12	0,15
0,39	0,025	0,82	2,07	25	0,025	0,12	0,18
0,39	0,07	0,78	1,56	25	0,07	0,12	0,24
0,39	0,22	0,72	1,61	25	0,22	0,10	0,37
0,39	0,66	0,49	2,05	25	0,66	0,11	0,99

Клеточная линия: Mac-1

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_H631

Ссылка: Su et al., Am J Pathol, 1988 Aug;132(2):pp.192-8.

ADCx25 (нМ)	Бортезомиб (нМ)	Fa	CI	ADCx25 (нМ)	Бортезомиб (нМ)	Fa	CI
0,02	0,003	0,883	1,225	1,56	0,003	0,874	0,970

0,02	0,008	0,829	0,494	1,56	0,008	0,817	0,380
0,02	0,025	0,806	0,802	1,56	0,025	0,766	0,301
0,02	0,07	0,772	0,931	1,56	0,07	0,722	0,311
0,02	0,22	0,751	1,815	1,56	0,22	0,676	0,383
0,02	0,66	0,524	0,075	1,56	0,66	0,542	0,103
0,1	0,003	0,854	0,410	6,25	0,003	0,892	2,536
0,1	0,008	0,813	0,309	6,25	0,008	0,794	0,254
0,1	0,025	0,794	0,582	6,25	0,025	0,754	0,255
0,1	0,07	0,747	0,530	6,25	0,07	0,689	0,168
0,1	0,22	0,710	0,745	6,25	0,22	0,640	0,197
0,1	0,66	0,443	0,019	6,25	0,66	0,477	0,035
0,39	0,003	0,879	1,053	25	0,003	0,545	0,007
0,39	0,008	0,813	0,314	25	0,008	0,557	0,009
0,39	0,025	0,777	0,381	25	0,025	0,577	0,017
0,39	0,07	0,733	0,390	25	0,07	0,552	0,020
0,39	0,22	0,678	0,391	25	0,22	0,448	0,009
0,39	0,66	0,391	0,008	25	0,66	0,291	0,001

Комбинация: ADCT-301 + бендамустин

Клеточная линия: FE-PD

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_H614

Ссылка: del Mistro et al., Leukemia, 1994, Jul;8(7): pp.1214-9

ADCx25 (нМ)	Бендамустин (нМ)	Fa	CI	ADCx25 (нМ)	Бендамустин (нМ)	Fa	CI
0,02	4,88	1,00	1.17E+03	0,39	312,50	1,00	7.48E+04
0,02	19,53	1,00	4.67E+03	0,39	1250	1,00	2.99E+05
0,02	78,13	0,97	0,13	0,39	5000	0,84	1,75
0,02	312,50	0,97	0,45	1,56	4,88	0,94	0,35
0,02	1250	0,93	0,91	1,56	19,53	0,97	0,45
0,02	5000	0,87	2,05	1,56	78,13	0,95	0,43
0,1	4,88	0,97	0,03	1,56	312,50	0,97	0,84
0,1	19,53	0,95	0,04	1,56	1250	0,94	1,27
0,1	78,13	0,96	0,11	1,56	5000	0,82	1,68
0,1	312,50	0,94	0,28	6,25	4,88	0,73	0,86
0,1	1250	0,98	2,41	6,25	19,53	0,73	0,86
0,1	5000	0,87	1,97	6,25	78,13	0,70	0,84
0,39	4,88	0,99	0,17	6,25	312,50	0,72	0,90
0,39	19,53	1,00	4.68E+03	6,25	1250	0,74	1,13
0,39	78,13	1,00	1.87E+04	6,25	5000	0,47	1,01

Клеточная линия: Karpas-299

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_1324

Ссылка: Fischer et al., Blood, 1988, Jul;72(1):pp.234-40.

ADCx25 (нМ)	Бендамустин (нМ)	Fa	CI	ADCx25 (нМ)	Бендамустин (нМ)	Fa	CI
0,02	4,883	0,92	0,00	1,56	1250,0	0,86	0,31
0,02	19,531	0,99	0,01	1,56	5000,0	0,82	0,98
0,02	78,125	0,93	0,03	1,56	20000,0	0,65	2,60
0,02	312,5	0,88	0,07	6,25	4,883	0,86	0,16
0,02	1250,0	0,92	0,35	6,25	19,531	0,91	0,21
0,02	5000,0	0,93	1,49	6,25	78,125	0,86	0,18
0,02	20000,0	0,70	2,84	6,25	312,5	0,80	0,19
0,1	4,883	1,00	9,37	6,25	1250,0	0,78	0,34
0,1	19,531	1,00	14,00	6,25	5000,0	0,76	0,93
0,1	78,125	1,00	32,52	6,25	20000,0	0,47	1,95
0,1	312,5	0,94	0,11	25	4,883	0,55	0,29
0,1	1250,0	0,97	0,57	25	19,531	0,52	0,28
0,1	5000,0	0,97	2,27	25	78,125	0,54	0,30
0,1	20000,0	0,74	3,14	25	312,5	0,51	0,30
0,39	4,883	0,94	0,02	25	1250,0	0,47	0,36
0,39	19,531	1,00	36,70	25	5000,0	0,44	0,68
0,39	78,125	0,95	0,04	25	20000,0	0,28	1,49
0,39	312,5	0,96	0,14	100	4,883	0,24	0,61
0,39	1250,0	1,00	1,41	100	19,531	0,24	0,61
0,39	5000,0	0,89	1,27	100	78,125	0,24	0,61
0,39	20000,0	0,68	2,77	100	312,5	0,24	0,62
1,56	4,883	0,94	0,07	100	1250,0	0,23	0,66
1,56	19,531	0,96	0,08	100	5000,0	0,21	0,84
1,56	78,125	0,93	0,08	100	20000,0	0,17	1,47
1,56	312,5	0,87	0,11				

Клеточная линия: Ki-JK

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_2093

Ссылка: Shimakage et al., Intervirology, 1993;36(4):pp.215-24.

ADCx25 (нМ)	Бендамустин (нМ)	Fa	CI	ADCx25 (нМ)	Бендамустин (нМ)	Fa	CI
0,02	4,883	1,00	1,30	1,56	4,883	0,93	0,48
0,02	19,531	1,00	0,02	1,56	19,531	0,96	0,57
0,02	78,125	0,94	0,01	1,56	78,125	0,98	0,70

0,02	312,5	0,98	0,02	1,56	312,5	1,00	99,28
0,02	1250,0	0,97	0,04	1,56	1250,0	0,97	0,67
0,02	5000,0	0,98	0,16	1,56	5000,0	0,95	0,64
0,02	20000,0	0,59	0,12	1,56	20000,0	0,56	0,33
0,1	4,883	1,00	5,94	6,25	4,883	0,74	1,14
0,1	19,531	1,00	6,35	6,25	19,531	0,75	1,16
0,1	78,125	0,99	0,06	6,25	78,125	0,76	1,18
0,1	312,5	1,00	14,54	6,25	312,5	0,78	1,24
0,1	1250,0	1,00	40,74	6,25	1250,0	0,77	1,21
0,1	5000,0	0,97	0,17	6,25	5000,0	0,76	1,23
0,1	20000,0	0,61	0,13	6,25	20000,0	0,41	0,80
0,39	4,883	1,00	22,77	25	4,883	0,32	2,51
0,39	19,531	1,00	23,18	25	19,531	0,32	2,50
0,39	78,125	1,00	24,82	25	78,125	0,33	2,53
0,39	312,5	1,00	31,37	25	312,5	0,32	2,51
0,39	1250,0	0,97	0,20	25	1250,0	0,32	2,49
0,39	5000,0	0,98	0,32	25	5000,0	0,29	2,42
0,39	20000,0	0,56	0,16	25	20000,0	0,15	1,87

Клеточная линия: Mac-1

Идентификатор доступа к клетке RRID: CVCL_H631

Ссылка: Su et al., Am J Pathol, 1988 Aug;132(2):pp.192-8.

ADCx25 (нМ)	Бендамустин (нМ)	Fa	CI	ADCx25 (нМ)	Бендамустин (нМ)	Fa	CI
0,02	4,883	0,81	1,80	1,56	4,883	0,68	5,84
0,02	19,531	0,72	0,12	1,56	19,531	0,71	8,04
0,02	78,125	0,66	0,06	1,56	78,125	0,65	4,20
0,02	312,5	0,93	1.59E+10	1,56	312,5	0,70	7,36
0,02	1250,0	0,77	15,35	1,56	1250,0	0,73	11,72
0,02	5000,0	0,63	0,04	1,56	5000,0	0,54	1,27
0,1	4,883	0,71	0,56	6,25	4,883	0,63	13,08
0,1	19,531	0,75	0,96	6,25	19,531	0,55	5,91
0,1	78,125	0,58	0,12	6,25	78,125	0,53	4,46
0,1	312,5	0,67	0,33	6,25	312,5	0,58	7,74
0,1	1250,0	0,76	5,71	6,25	1250,0	0,58	7,56
0,1	5000,0	0,64	0,24	6,25	5000,0	0,37	0,92
0,39	4,883	0,74	2,97	25	4,883	0,14	0,15
0,39	19,531	0,74	3,05	25	19,531	0,13	0,11
0,39	78,125	0,78	7,18	25	78,125	0,09	0,04
0,39	312,5	0,75	3,73	25	312,5	0,08	0,03

0,39	1250,0	0,69	1,65	25	1250,0	0,08	0,03
0,39	5000,0	0,60	0,62	25	5000,0	0,03	0,00

Заклучение

Сильная противолимфомная активность одного агента и наблюдаемый *in vitro* синергизм с целевыми агентами дают основания для продолжения клинической разработки ADCT-301 и определяют партнеров по комбинации для будущего клинического лечения.

Пример 4.

Цель предлагаемого исследования заключается в предварительной оценке безопасности, переносимости, фармакологической и клинической активности этой комбинации.

Для исследования были выбраны следующие типы рака:

Заболевание А, Заболевание В и Заболевание С.

Доказательства эффективности в качестве отдельных агентов существуют для обоих лекарственных средств:

- анти-CD25 ADC (см., например, WO2014/057119, WO2016/083468 и WO2016/166341)
- Агент анти-BCL-2, ингибитор mTOR или вторичный агент (см. KS Peggs et al.2009, *Clinical and Experimental Immunology*, 157: 9–19 [doi:10.1111/j.1365-2249.2009.03912.x]).

Основной целью этого исследования является изучение, можно ли безопасно комбинировать эти агенты, и если да, то определить дозу(-ы) и схемы, подходящие для дальнейшего исследования. Исследование также оценит, вызывает ли каждая комбинация фармакологические изменения опухоли, которые предполагают потенциальную клиническую пользу.

Кроме того, оно предоставит предварительные доказательства того, что комбинация может увеличить частоту и продолжительность ответов по сравнению с опубликованными данными для лечения монотерапией с помощью анти-CD25 ADC или анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента.

Каждая группа заболеваний может включать подгруппу пациентов, ранее проходивших лечение с помощью анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента, чтобы выяснить, может ли комбинированная терапия преодолеть резистентность к терапии анти-BCL-2 агентом, ингибитором mTOR или вторичным агентом. Для каждого заболевания не предполагается применять конкретный молекулярный отбор, поскольку имеющиеся в настоящее время данные, как правило, не поддерживают исключение пациентов на основе утвержденных молекулярных диагностических тестов.

Обоснование начальной дозы анти-CD25 ADC

RDE для уже установленного ADC (в мкг/кг, вводимых каждые три недели) будет использоваться для всех

пациентов в этом исследовании. Для обеспечения безопасности пациента будет использоваться начальная доза ниже RDE; начальный уровень дозы будет таким, при котором польза для пациента все еще может быть продемонстрирована в исследовании ADC1, что позволяет предположить, что пациенты, зарегистрированные при таком уровне дозы, получают хотя бы некоторую пользу от участия.

Обоснование начальной дозы анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента

Уже установленная RDE для анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента (в мкг/кг, вводимых каждые три недели) будет использоваться для всех пациентов в этом исследовании. Для обеспечения безопасности пациента будет использоваться начальная доза ниже RDE; начальный уровень дозы будет таким, при котором польза для пациента все еще может быть продемонстрирована в исследовании SA1, что позволяет предположить, что пациенты, зарегистрированные при таком уровне дозы, получают хотя бы некоторую пользу от участия.

Цели и связанные конечные точки

Объект	Конечная точка
<i>Первичная цель</i> Охарактеризовать безопасность и переносимость ADC в комбинации с анти-BCL-2 агентом, ингибитором mTOR или вторичным агентом, и определить рекомендуемые дозы и графики для будущих исследований.	Частота и тяжесть AE и SAE, возникших в связи с лечением Изменения между лабораторными параметрами на исходном уровне и после исходного уровня, и показателями жизненно важных функций Частота случаев дозолимитирующей токсичности (DLT), во время первого цикла лечения (только с повышением дозы) Частота прерывания приема и снижения дозы
<i>Вторичные цели</i> Оценить клиническую активность комбинации ADC с анти-BCL-2 агентом, ингибитором mTOR или вторичным агентом Охарактеризовать фармакокинетический (PK) профиль каждого из двух соединений ADC и анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента Доказательства иммуногенности и ADA для ADC.	ORR (частота объективного ответа), DOR (продолжительность ответа), PFS (выживаемость без признаков прогрессирования заболевания), OS (общая выживаемость) AUC и C_{max} для каждого соединения Содержание антител к лекарственному препарату (ADA) до, во время и после лечения ADC
<i>Исследовательские цели</i> Изучить потенциальную корреляцию профилей PK с безопасностью/переносимостью и эффективностью Охарактеризовать изменения иммунного инфильтрата при опухолях	Коэффициенты корреляции между AUC и/или C_{max} для каждого соединения или показателя соединения и любыми переменными безопасности или эффективности Иммуногистохимический анализ биопсий опухоли до и после лечения

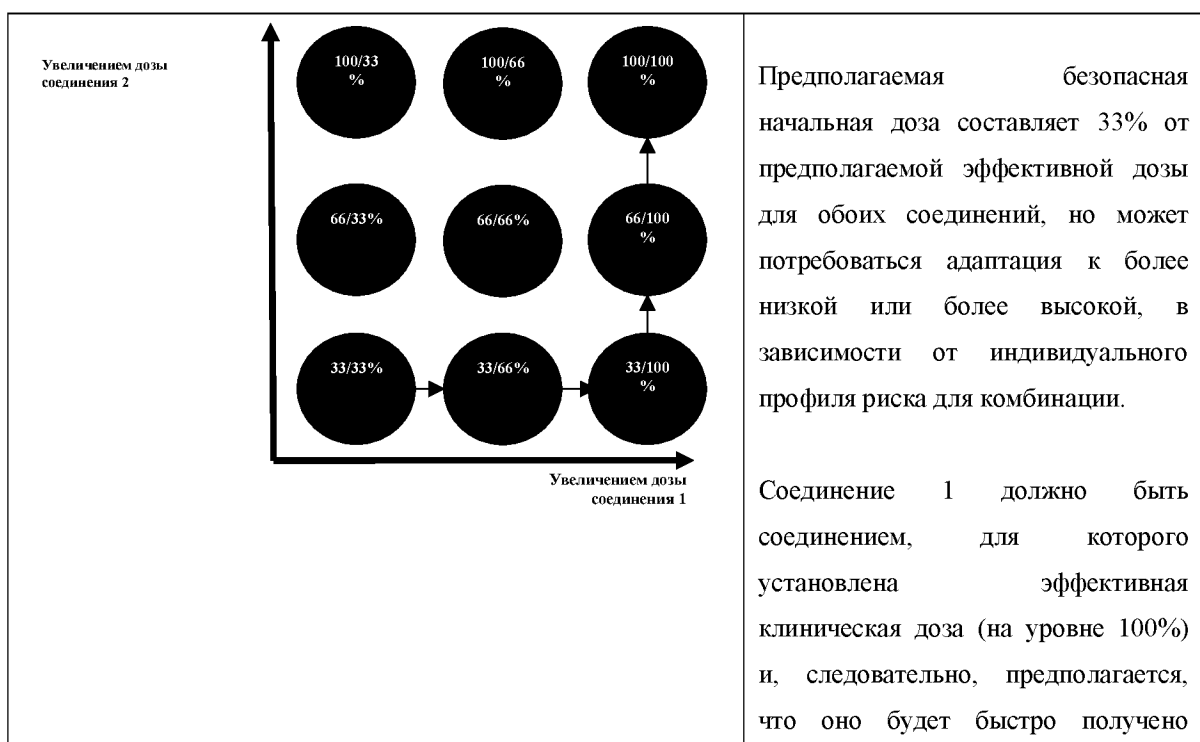
Охарактеризовать изменение уровней циркулирующих цитокинов в плазме и маркеров активации в циркулирующих иммунных клетках	Измерения (например, с помощью ELISA) иммунологически значимых цитокинов в плазме или сыворотке; уровни окрашивания для маркеров активации циркулирующих иммунных клеток (например, FACS)
---	---

Дизайн исследования

Данное исследование представляет собой многоцентровое открытое исследование фазы Ib для обеспечения характеристики безопасности, переносимости, фармакокинетики (PK), фармакодинамики (PD) и противоопухолевой активности ADC в комбинации с анти-BCL-2 агентом, ингибитором mTOR или вторичным агентом у пациентов с заболеванием А, заболеванием В и заболеванием С.

Исследование состоит из части повышения дозы, за которой следует часть использования ранее установленной максимальной переносимой дозы в расширенной популяции.

Повышение дозы начинается со сниженных начальных доз (по сравнению с их соответствующими рекомендуемыми уровнями фазы 2 или лицензированными дозами) как для ADC, так и для анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента, чтобы гарантировать безопасность пациента. Начальные дозы будут составлять 33% (или 50%) от RDE для каждого соединения. Впоследствии дозы анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента будут сначала повышать до тех пор, пока не будет достигнута RDE или лицензированная доза, или, при необходимости, более низкая доза по причинам переносимости. Затем дозу ADC будут повышать до тех пор, пока не будет достигнута RDE для комбинированного лечения. Это показано на диаграмме ниже:



	пациентами испытания путем первого увеличения дозы этого соединения.
--	--

Если определено, что комбинация доз является безопасной, ее можно протестировать на дополнительных пациентах, чтобы подтвердить безопасность и переносимость на этом уровне дозы. Может быть проведен дальнейший подбор дозы каждого соединения и/или схема может быть изменена.

Повышение дозы комбинации будет определяться байесовской моделью логистической регрессии (BLRM), основанной на любых дозолимитирующих токсичностях (DLT), наблюдаемых в первом (или первых двух, TBC) циклах терапии. Использование BLRM представляет собой хорошо зарекомендовавший себя способ оценки максимально переносимой дозы (MPD)/рекомендуемой дозы для расширения (RDE) у онкологических больных. Адаптивная BLRM будет руководствоваться принципом увеличения с контролем передозировки (EWOC) для контроля риска DLT у будущих пациентов, участвующих в исследовании. Использование адаптивных моделей байесовского ответа для небольших наборов данных было одобрено FDA и EMEA («Guideline on clinical trials in small populations», February 1, 2007) и подтверждено многочисленными публикациями (Babb et al. 1998, Neuenschwander et al. 2008).

Решения о новых комбинациях доз принимаются исследователями и персоналом исследования со стороны спонсора в сигнале безопасности при повышении дозы (DESC) на основе анализа информации о переносимости и безопасности у пациента (включая краткое изложение BLRM DLT риска, если это применимо) вместе с PK, PD и предварительной информацией, доступной на момент принятия решения.

После определения MPD/RDE для комбинации может быть начата расширенная часть исследования для дальнейшей оценки безопасности, переносимости и предварительной эффективности.

- Для комбинаций с IO изменения иммунного инфильтрата в опухолях также будут охарактеризованы после комбинированного лечения по показаниям целевого заболевания.

Учитывая имеющийся предыдущий клинический опыт использования агентов в этом исследовании, ожидается, что в большинстве случаев комбинированная доза может быть определена без тестирования большого количества уровней доз или графиков. Для оценки фармакодинамической активности комбинаций пациентов попросят пройти биопсию опухоли на исходном уровне и снова после примерно двух циклов терапии.

- Для IO комбинации: степень изменений в опухолевой инфильтрации иммунных клеток, в том числе лимфоцитов и макрофагов будет способствовать решению о любой потенциальной выгоде.

Часть повышения дозы

Во время части исследования с повышением дозы пациенты будут проходить лечение фиксированной дозой ADC, вводимой внутривенно, и повышающимися дозами анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или

вторичного агента до достижения RDE для анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента. Впоследствии дозы ADC повышают (в разных группах), тогда как доза анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента остается постоянной.

От двух до около 3-4 пациентов с заболеванием А, заболеванием В или заболеванием С будут проходить лечение в каждой когорте с повышением дозы до тех пор, пока не будет определено MPD/RDE.

Перед включением второго пациента в группу с уровнем дозы 1 необходимо провести 24-часовое наблюдение. Период наблюдения DLT на каждом уровне дозы составляет либо 1 цикл (3 недели), либо 2 цикла (6 недель), как предписано соответствующими регуляторами для терапии IO, после чего будет определено, следует ли повышаться до следующего уровня дозы, оставаться на текущем уровне дозы или снижаться до предыдущего уровня дозы для следующей когорты. Снижение с уровня дозы 1 не будет. Повышение дозы у одного и того же пациента не допускается.

Повышение дозы не допускается, если от 2 или более пациентов не имеется полной информации о DLT в течение первого цикла при любом заданном уровне дозы. Повышение дозы будет определяться с использованием mCRM с целевой частотой DLT 30% и интервалом эквивалентности от 20% до 35%, а также с повышением дозы с контролем передозировки (EWOC) и без пропуска дозы.

Пациенты будут распределены в когорту, которая активно набирается. Повышение дозы будет выполняться в каждой комбинации после завершения одного цикла лечения. Оценки безопасности, включая нежелательные явления (AE) и лабораторные показатели, будут тщательно контролироваться для всех включенных пациентов, чтобы идентифицировать любые DLT. Будет определен единое отношение MPD/RDE; MPD/RDE для конкретного заболевания не устанавливается.

mCRM будет внедрен для DE (увеличения дозы) под надзором Руководящего комитета по повышению дозы (DESC). DESC будет подтверждать каждый повышающийся уровень дозы после просмотра всех доступных данных по безопасности. Данные PK от пациентов с таким уровнем дозы и предыдущими уровнями доз также могут использоваться для принятия решения. DESC может останавливать повышение дозы до определения MPD на основе возникающих данных PK, PD, токсичности или ответа.

Дополнительные пациенты могут быть включены в любой уровень дозы для дальнейшей оценки безопасности и переносимости, если по меньшей мере 1 пациент в исследовании достиг частичного ответа или лучше, или если DESC считает необходимым дальнейшую оценку данных PK или PD для определения RDE.

Повышение дозы будет остановлено после того, как 3 группы (или не менее 6 пациентов) будут последовательно назначены на один и тот же уровень дозы. Если MPD не достигается, будет определена рекомендуемая доза для расширения (RDE). Перед определением MPD/RDE минимум 6 пациентов должны пройти курс лечения этой комбинацией.

Предполагается, что парные биопсии опухоли будут взяты у пациентов во время повышения дозы. Анализ этих биопсий будет способствовать лучшему пониманию взаимосвязи между дозой и

фармакодинамической активностью комбинации.

Надзор за безопасностью, осуществляемый Руководящим комитетом по повышению дозы

DESC, состоящий из ADC Therapeutics и исследователей, будет постоянно анализировать безопасность пациентов в течение DE, чтобы определить, оправдывает ли график повышения дозы, предписанный mCRM, изменения. Помимо наблюдений за безопасностью, данные PK и/или PD также могут использоваться для принятия решений. Промежуточные дозы могут быть назначены после согласования между ADC Therapeutics и исследователями. DESC может продолжать осуществлять надзор во время Части 2. Официальный совет по контролю за безопасностью данных (DSMB) использоваться не будет.

Часть использования ранее установленной максимальной переносимой дозы в расширенной популяции

После объявления MPD/RDE можно начинать часть использования ранее установленной максимальной переносимой дозы в расширенной популяции. Основной целью части использования ранее установленной максимальной переносимой дозы в расширенной популяции является дальнейшая оценка безопасности и переносимости исследуемого лечения в MPD/RDE и получение предварительного понимания эффективности комбинации по сравнению с историческими данными об эффективности одного агента.

Важной целью исследования является оценка изменений уровня иммунного инфильтрата опухоли в ответ на лечение. Это будет оцениваться в парных биопсиях опухолей, собранных у пациентов, с минимум десятью анализируемыми парами биопсии (образцы биопсии должны содержать достаточное количество опухоли для анализа) у пациентов, проходящих лечение в MPD/RDE. Если это невозможно, сбор этих биопсий может быть остановлен. Планируется, что в каждой исследовательской группе будет проходить лечение как минимум от 10 до 20 пациентов.

Откроется несколько разных исследовательских отделов, по одному на каждое заболевание. Всего при использовании ранее установленной максимальной переносимой дозы в расширенной популяции можно запустить девять исследовательских групп. Если набор в какую-либо из этих групп невозможен, то набор в эту группу может быть закрыт до того, как будет достигнута цель от 10 до 20 пациентов.

В каждой группе лечения будет разрешено лечение максимум около шести пациентов, которые получали лечение и у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на предшествующем однократном введении (т.е. не в комбинации) терапии анти-BCL-2 агентом, ингибитором mTOR или вторичным агентом. Это число может быть увеличено, если комбинация обещает преодолеть резистентность к предыдущему лечению однократным введением анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента.

Популяция пациентов

Будет проведено исследование у взрослых пациентов с прогрессирующим заболеванием А, заболеванием В или заболеванием С, как описано выше. Исследователь или назначенное лицо должны обеспечить, чтобы лечение в исследовании предлагалось только пациентам, которые соответствуют всем следующим критериям включения и ни одному из критериев исключения.

Критерии включения

Пациенты, подходящие для включения в это исследование, должны соответствовать всем следующим критериям:

1. Письменное информированное согласие должно быть получено до начала любых процедур.
2. Возраст 18 лет.
3. Пациенты с распространенным/метастатическим раком, с поддающимся измерению заболеванием, как определено в RECIST версии 1.1, у которых заболевание прогрессирует, несмотря на стандартную терапию, или, которые, не переносят стандартную терапию, или для которых стандартной терапии не существует. Пациенты должны входить в одну из следующих групп:
 - Заболевания А
 - Заболевания В
 - Заболевания С.
4. Показатель общего состояния по шкале ECOG 0 - 1 (или 2 TBC).
5. TBC: Пациент должен иметь место поражения, поддающееся биопсии, и быть кандидатом на биопсию опухоли в соответствии с рекомендациями лечебного учреждения. Пациент должен быть готов пройти новую биопсию опухоли на исходном уровне и еще раз во время терапии в этом исследовании.
6. Допускается предварительная терапия с помощью анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента, или родственного соединения (то есть такими же MOA).

Критерий не включения

Пациенты, подходящие для этого исследования, не должны соответствовать ни одному из следующих критериев:

1. Тяжелые реакции гиперчувствительности к другим mAb в анамнезе (ИЛИ к mAb с тем же остовом, что и в ADC, ИЛИ к тому же mAb IO, если применимо).
2. Данные в анамнезе о положительных сывороточных ADA человека к каркасу mAb как в ADC.
3. Только заболевание центральной нервной системы (ЦНС) (если применимо).
4. Симптоматические метастазы в ЦНС или признаки лептоменингеальной болезни (MPT головного мозга или ранее задокументированная цитология спинномозговой жидкости (СМЖ))
 - Ранее пролеченные бессимптомные метастазы в ЦНС разрешены при условии, что последнее лечение (системная противоопухолевая терапия и/или местная лучевая терапия) было завершено ≥ 8 недель до 1^{го} дня дозирования, за исключением того, что допускается использование низких доз стероидов в дополнение)
 - Подходят пациенты с дискретными метастазами в твердой мозговой оболочке.
5. Пациент, имеющий лабораторные показатели, выходящие за пределы допустимого диапазона, определенные как:
 - Уровень креатинина сыворотки $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ (верхняя граница нормы). Если уровень креатинина сыворотки $> 1,5$, клиренс креатинина (рассчитанный по формуле Кокрофта-Голга или измеренный) должен быть > 60 мл/мин/1,73 м², чтобы пациент имел право на участие в исследовании
 - Уровень общего билирубина $> 1,5 \times \text{ULN}$, за исключением пациентов с синдромом Жильбера, которые исключаются, если уровень общего билирубина $> 3,0 \times \text{ULN}$ или уровень прямого билирубина $> 1,5 \times \text{ULN}$
 - Уровень аланинаминотрансферазы (ALT) $> 3 \times \text{ULN}$, за исключением пациентов с

- опухолевым поражением печени, которые исключаются, если уровень ALT > 5 x ULN
 - Уровень аспартатаминотрансферазы (AST) > 3 x ULN, за исключением пациентов с опухолевым поражением печени, которые исключаются, если уровень AST > 5 x ULN
 - Абсолютное количество нейтрофилов < 1,0 x 10⁹/л
 - Количество тромбоцитов < 75 x 10⁹/л
 - Уровень гемоглобина (Hgb) < 8 г/дл
 - Калий, магний, кальций или фосфатная аномалия > CTCAE степени 1, несмотря на соответствующую заместительную терапию.
6. Нарушение сердечной функции или клинически значимое сердечное заболевание, включая любое из следующего:
- Клинически значимое и/или неконтролируемое заболевание сердца, такое как застойная сердечная недостаточность, требующая лечения (степень III или IV по NYHA), или неконтролируемая гипертензия, определяемая систолическим артериальным давлением (SBP) 160 мм рт.ст. и/или диастолическим артериальным давлением (DBP) 100 мм рт.ст. с антигипертензивными лекарственными средствами или без них
 - QTcF > 470 мсек для женщин или > 450 мсек для мужчин на скрининговой ЭКГ с коррекцией Фридерисии, врожденный синдром удлиненного интервала QT
 - Острый инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия < 3 месяцев (месяцев до включения в исследование)
 - Клинически значимое заболевание клапанов сердца с документально подтвержденным нарушением сердечной функции
 - Симптоматический перикардит
 - Данные в анамнезе или текущая документально подтвержденная кардиомиопатия
 - Фракция выброса левого желудочка (LVEF) < 40%, как определено с помощью эхокардиограммы (ЕСНО) или радиоизотопной вентрикулографии (MUGA)
 - Наличие в анамнезе или наличие любых клинически значимых сердечных аритмий, например желудочковых, наджелудочковых, узловых аритмий или нарушений проводимости (квалификатор ТВС:... требуется кардиостимулятор или не контролируется лекарственными средствами)
 - Наличие нестабильной фибрилляции предсердий (частота желудочкового ответа > 100 ударов в минуту).
 - ПРИМЕЧАНИЕ: Пациенты со стабильной фибрилляцией предсердий могут быть включены в исследование при условии, что они не соответствуют другим критериям исключения со стороны заболеваний сердца.
 - Полная блокада левой ножки пучка Гиса (LBBB), двухпучковая блокада
 - Любые клинически значимые отклонения сегмента ST и/или зубца Т.
7. Токсичность, связанная с предшествующей ИО терапией, которая привела к прекращению терапии. Не исключаются адекватно пролеченные пациенты с лекарственной сыпью на коже или с заместительной терапией при эндокринопатиях, при условии, что эти токсические эффекты не привели к прекращению предшествующего лечения.
8. Пациенты с активным, известным или подозреваемым аутоиммунным заболеванием. Субъекты с

вителиго, сахарным диабетом I типа, остаточным гипотиреозом из-за аутоиммунного состояния, требующего только заместительную гормональную терапию, псориазом, не требующим системного лечения, или состояниями, для которых не ожидаются повторения в отсутствие внешнего триггера, разрешены к включению при условии, что триггера можно избежать.

9. Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) или активная инфекция вируса гепатита В (HBV) или гепатита С (HVC)
 - Тестирование не является обязательным для участия. Следует рассмотреть возможность тестирования на HVC, если у пациента есть риск недиагностированного HVC (например, употребление инъекционных наркотиков в анамнезе).
10. Злокачественные заболевания, не относящиеся к лечению в данном исследовании. Исключения из этого исключения включают следующее: злокачественные новообразования, которые лечились до излечения и не рецидивировали в течение 2 лет до исследуемого лечения; полностью резецированный базально-клеточный и плоскоклеточный рак кожи; любое злокачественное новообразование, считающееся безболезненным и никогда не требующее лечения; и полностью резецированная карцинома *in situ* любого типа.
11. Системная противораковая терапия в течение 2 недель после первой дозы исследуемого лекарственного средства. Для цитотоксических агентов, которые обладают большой отсроченной токсичностью, например, митомицина С и нитрозомочевины, период вымывания составляет 4 недели. Для пациентов, получающих противоопухолевую иммунотерапию, такую как антагонисты CTLA-4, период вымывания составляет 6 недель.
12. Активная диарея CTCAE степени 2 или заболевание, связанное с хронической диареей (например, синдром раздраженного кишечника, воспалительное заболевание кишечника).
13. Наличие 2: Токсичность CTCAE 2 степени (за исключением алопеции, периферической нейропатии и ототоксичности, которые исключаются, если $\geq$ CTCAE степени 3) вследствие предшествующей терапии рака.
14. Активная инфекция, требующая системной антибактериальной терапии.
15. Активное изъязвление верхних отделов желудочно-кишечного тракта или желудочно-кишечное кровотечение.
16. Активный кровоточащий диатез или прием пероральных лекарственных средств против витамина К (за исключением низких доз варфарина и аспирина или эквивалента, если $INR \leq 2,0$).
17. Активное аутоиммунное заболевание, моторная нейропатия, имеющая аутоиммунное происхождение, и другие аутоиммунные заболевания ЦНС.
18. Пациенты, которым требуются сопутствующие иммунодепрессанты или хроническое лечение кортикостероидами, за исключением:
 - заместительная доза стероидов при надпочечниковой недостаточности
 - разрешены местные, ингаляционные, назальные и офтальмологические стероиды
19. Использование любых живых вакцин против инфекционных заболеваний (например, гриппа, ветряной оспы, пневмококка) в течение 4 недель после начала исследуемого лечения (примечание: использование живых вакцин не допускается на протяжении всего периода исследования).
20. Использование гемопоэтических колониестимулирующих факторов роста (например, G-CSF, GM-CSF, M-CSF) < 2 недель до начала приема исследуемого лекарственного средства.

Эритроидстимулирующее средство разрешено, если оно было начато по меньшей мере за 2 недели до первой дозы исследуемого лекарственного средства.

21. Серьезное хирургическое вмешательство в течение 2 недель после введения первой дозы исследуемого лекарственного средства (NB медиастиноскопия, введение устройства для доступа к центральным венам или введение зонда для питания не считаются серьезной операцией).
22. Лучевая терапия в течение 2 недель после первой дозы исследуемого лекарственного средства, за исключением паллиативной лучевой терапии в ограниченном поле, например, для лечения боли в костях или очагового болезненного образования опухоли. Чтобы можно было оценить ответ на лечение, пациенты должны иметь измеримое заболевание, которое не было облучено.
23. Участие в интервенционном исследовании в течение 2 недель после первой дозы исследуемого лекарственного средства.
24. Любое заболевание, которое, по мнению исследователя, может помешать участию пациента в клиническом исследовании из-за соображений безопасности, соблюдения процедур клинического исследования или интерпретации результатов исследования.
25. Сексуально активные мужчины, за исключением случаев, когда они используют презерватив во время полового акта во время приема лекарственного средства и в течение 90 дней после прекращения исследуемого лечения, и не должны иметь ребенка в этот период. Презервативы также должны использоваться мужчинами, подвергшимися вазэктомии, чтобы предотвратить доставку лекарственного средства через семенную жидкость.
26. Беременные или кормящие женщины, у которых беременность определяется как состояние женщины после зачатия и до прерывания беременности, подтвержденное положительным лабораторным тестом на hCG. В редких случаях опухоли, секретирующей эндокрины, уровень hCG может быть выше нормы, но при отсутствии беременности у пациента. В этих случаях следует провести повторный анализ hCG в сыворотке (без приведения результата) и УЗИ влагалища/таза, чтобы исключить беременность. После подтверждения результатов и обсуждения с медицинским представителем эти пациенты могут участвовать в исследовании.
27. Женщины детородного возраста, определяемые как все женщины, физиологически способные забеременеть, за исключением случаев, когда они использовали высокоэффективные способы контрацепции во время исследуемого лечения и в течение 90 дней после приема последней любой дозы исследуемого лекарственного средства. К высокоэффективным способам контрацепции относятся:
 - Полное воздержание (когда это соответствует предпочтительному и обычному образу жизни пациента. Периодическое воздержание (например, календарное, овуляционное, симптотермальное, постовуляционное) и отмена не являются приемлемыми способами контрацепции.
 - Женская стерилизация (наличие хирургической билатеральной овариэктомии с гистерэктомией или без), общая гистерэктомия или связывание маточных труб за не менее чем 6 недель, перед приемом лекарственного средства исследования. В случае только овариэктомии, только если репродуктивный статус женщины подтвержден последующей оценкой уровня гормонов.
 - Стерилизация мужчин (минимум за 6 месяцев до обследования). Для пациентов, участвовавших в исследовании, партнер-мужчина, подвергшийся вазэктомии, должен быть единственным партнером этого пациента.
 - Использование оральных (эстроген и прогестерон), вводимых или имплантированных гормональных

способов контрацепции или размещение внутриматочных устройств (IUD) или внутриматочной системы (IUS) или других форм гормональной контрацепции, которые имеют сравнимую эффективность (частота отказов <1%), например, гормональное вагинальное кольцо или трансдермальная гормональная контрацепция.

- В случае использования оральных контрацептивов женщины должны быть стабильно на одной и той же таблетке в течение как минимум 3 месяцев до начала приема исследуемого лекарственного средства.
- Женщины считаются постменопаузальными и не находящиеся в детородном возрасте, если у них в течение 12 месяцев была естественная (спонтанная) аменорея с соответствующим клиническим профилем (например, в соответствии с возрастом, анамнезом вазомоторных симптомов) или если они перенесли двустороннюю хирургическую овариэктомию (с гистерэктомией или без нее) или перевязку маточных труб не менее 6 недель назад. В случае только овариэктомии, только если репродуктивный статус женщины подтвержден последующей оценкой уровня гормонов, она считается не способной к деторождению.

Дозолимитирующая токсичность и принципы модификации доз

Дозолимитирующая токсичность (DLT) определяется как любое из следующих событий, которые считаются, по меньшей мере, возможно, связаны с ADC по суждению исследователя, что происходит в течение 21-дневного периода оценки DLT. Токсичность, ясно и непосредственно связана с основным заболеванием или другой этиологией исключается из этого определения.

Определения DLT

Гематологическая DLT определяется как:

- Фебрильная нейтропения или нейтропеническая инфекция 3 или 4 степени
- Нейтропения 4 степени продолжительностью >7 дней
- Тромбоцитопения 4 степени
- Тромбоцитопения 3 степени с клинически значимым кровотечением или тромбоцитопения 3 степени, требующая переливания тромбоцитов
- Анемия 3 степени, требующая переливания
- Анемия 4 степени

Негематологическая DLT определяется как:

- Негематологическая токсичность 4 степени
- Негематологическая токсичность 3 степени, длящаяся >3 дней, несмотря на оптимальную поддерживающую терапию или медицинское вмешательство
- Случай закона Хай (уровень AST и/или ALT > 3x ULN и уровень билирубина > 2x ULN, и без первоначальных данных о холестазах (активность щелочной фосфатазы в сыворотке (ALP) < 2x ULN) и никакой другой причины, которая могла бы объяснить комбинацию повышенных уровней трансаминаз и общего билирубина в сыворотке, такая как вирусный гепатит А, В или С, ранее существовавшее или острое заболевание печени, или другое лекарство, способное вызвать наблюдаемое повреждение)
- Гиперчувствительность 3 степени и выше/реакция, связанная с инфузией (независимо от премедикации). Гиперчувствительность 3 степени/реакция, связанная с инфузией, которая проходит в течение 8 часов после начала при соответствующем клиническом лечении, не квалифицируется как DLT.

- Снижение LVEF до $< 40\%$ или $> 20\%$ от исходного уровня
- Синдром лизиса опухоли 4 степени (TLS 3 степени не будет считаться DLT, если только он не приведет к необратимому повреждению целевого органа)

Следующие состояния не считаются негематологическими DLT:

- Усталость 3 степени в течение ≤ 7 дней
- Диарея, тошнота или рвота 3 степени в отсутствие премедикации, которая реагирует на терапию и улучшается как минимум на 1 степень в течение 3 дней для явлений 3 степени или до ≤ 1 степени в течение 7 дней.
- Повышение уровня AST или ALT $\geq 5 \times \text{ULN}$, но $\leq 8 \times \text{ULN}$, без одновременного повышения уровня билирубина, которое понижается до ≤ 2 степени в течение 5 дней после начала.
- Липаза сыворотки или амилаза сыворотки 3 степени в течение ≤ 7 дней при отсутствии клинических признаков или симптомов панкреатита

Пациенты, у которых наблюдается DLT, которая разрешается или стабилизируется при соответствующем медицинском лечении, могут продолжать лечение по *усмотрению* исследователя после консультации со спонсором.

Модификации дозы

Рекомендации по управлению специфической токсичностью подробно описаны в таблице ниже. Для управления событиями, не указанными в таблицах, следующие рекомендации могут служить руководством для исследователей:

Оценка АЕ	Руководство по управлению АС
1	Коррекции дозы не требуется.
2	<u>Первое появление:</u> Рассмотрите возможность остановки приема одного или обоих лекарственных средств до улучшения до ≤ 1 степени или до исходного уровня. До улучшения состояния можно пропустить до 1 дозы одного или обоих лекарственных средств. Если улучшение до ≤ 1 степени или до исходного уровня наступает в течение 21 дня после последней запланированной (но пропущенной) дозы одного или обоих лекарственных средств, продолжайте прием одного или обоих лекарственных средств на уровне исходной назначенной дозы в последующих циклах лечения. Если улучшение до ≤ 1 степени или до исходного уровня не наступает в течение 21 дня после последней запланированной (но пропущенной) дозы, окончательно прекратите прием одного или обоих лекарственных средств. <u>Второе появление:</u> Остановите прием одного или обоих лекарственных средств до улучшения до ≤ 1 степени или до исходного уровня. До улучшения состояния можно пропустить до 1

	дозы одного или обоих лекарственных средств. Если улучшение до ≤ 1 степени или до исходного уровня наступает в течение 21 дня после последней запланированной (но пропущенной) дозы, продолжайте прием одного или обоих лекарственных средств на уровне 1 дозы ниже исходной назначенной дозы в последующих циклах лечения. Если улучшение до ≤ 1 степени или до исходного уровня не наступает в течение 21 дня после последней запланированной (но пропущенной) дозы, окончательно прекратите прием одного или обоих лекарственных средств. <u>Третье появление:</u> Окончательно прекратите прием одного или обоих лекарственных средств.
3	<u>Первое появление:</u> Остановите прием одного или обоих лекарственных средств до улучшения до ≤ 1 степени или до исходного уровня. До улучшения состояния можно пропустить до 1 дозы одного или обоих лекарственных средств, затем продолжить прием на уровне 1 дозы ниже исходной назначенной дозы в последующих циклах лечения. <u>Второе появление:</u> Окончательно прекратите прием одного или обоих лекарственных средств
4	Окончательно прекратите прием одного или обоих лекарственных средств.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ выбора индивидуума, подходящего для лечения с помощью анти-CD25 ADC, в котором индивидуума выбирают для лечения с помощью анти-CD25 ADC, если индивидуум проходил лечение с помощью анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента.
2. Способ выбора индивидуума, подходящего для лечения с помощью анти-CD25 ADC, в котором индивидуума выбирают для лечения с помощью анти-CD25 ADC, если индивидуум проходит лечение с помощью анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента.
3. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором индивидуума выбирают для лечения, если индивидуум невосприимчив к лечению или дальнейшему лечению с помощью анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента.
4. Способ лечения расстройства у индивидуума, включающий:
 - (i) выбор индивидуума, подходящего для лечения, способом по любому из пп. 1-3; и
 - (ii) введение индивидууму эффективного количества анти-CD25 ADC.
5. Способ по п. 4, дополнительно включающий введение анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента в комбинации с анти-CD25 ADC.
6. Способ лечения расстройства у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества анти-CD25 ADC и анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента.
7. Способ по п. 6, в котором индивидуума выбирают для лечения в соответствии со способом по любому из пп. 1-3.
8. Способ по любому из пп. 5-7, в котором лечение включает введение анти-CD25 ADC до анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента, одновременно с анти-BCL-2 агентом, ингибитором mTOR или вторичным агентом, или после анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента.
9. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором лечение дополнительно включает введение химиотерапевтического агента.
10. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором индивидуум является человеком.
11. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором индивидуум имеет расстройство или было определено, что он имеет расстройство.
12. Способ по п. 11, в котором индивидуум имеет или было определено, что он имеет рак, который экспрессирует CD25 или имеет опухоль-ассоциированные CD25+ неопухолевые клетки, такие как инфильтрирующие CD25+ клетки.

13. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором индивидуум проходит лечение с помощью анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента.
14. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором индивидуум проходил лечение с помощью анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента.
15. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором индивидуум невосприимчив к лечению или дальнейшему лечению с помощью анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента.
16. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором лечение имеет повышенную эффективность по сравнению с монотерапией с помощью только анти-CD25 ADC или только анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента.
17. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором анти-CD25 ADC представляет собой ADCx25 или ADCT-301.
18. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором расстройство представляет собой пролиферативное заболевание.
19. Способ по п. 18, в котором расстройство представляет собой рак.
20. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором индивидуум имеет или было определено, что он имеет расстройство, характеризующийся наличием новообразования, содержащего как CD25-положительные, так и CD25-отрицательные клетки.
21. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором индивидуум имеет или было определено, что он имеет расстройство, характеризующийся наличием новообразования, содержащего или состоящего из неопластических CD25-отрицательных клеток.
22. Способ по любому из пп. 20 или 21, в котором новообразование представляет собой всю или часть солидной опухоли.
23. Способ по п. 22, в котором солидная опухоль ассоциирована с CD25-положительными инфильтрирующими клетками;
необязательно, при этом солидная опухоль ассоциирована с высокими уровнями инфильтрирующих CD25-положительных клеток.
24. Способ по п. 23, в котором солидная опухоль выбрана из группы, состоящей из рака поджелудочной железы, рака молочной железы (включая трижды негативный рак молочной железы), колоректального рака, рака желудка и пищевода, меланомы, немелкоклеточного рака легкого, рака яичников, гепатоцеллюлярной карциномы, почечно-клеточной карциномы, рака мочевого пузыря и рака головы и шеи.

25. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором расстройство выбрано из группы, включающей:

лимфому Ходжкина и неходжкинскую лимфому, включая диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (FL), мантийноклеточную лимфому (MCL), хроническую лимфоидную лимфому (CLL), В-клеточную лимфому из клеток краевой зоны (MZBL);

лейкозы, такие как волосатоклеточный лейкоз (HCL), вариантная форма волосатоклеточного лейкоза (HCL-v), острый миелоидный лейкоз (AML), анапластическая крупноклеточная лимфома (ALCL), острый лимфобластный лейкоз (ALL), например, положительный по филадельфийской хромосоме ALL (Ph+ALL) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ALL (Ph-ALL);

рак поджелудочной железы, рак молочной железы, колоректальный рак, рак желудка и пищевода, лейкоз и лимфому, меланому, немелкоклеточный рак легкого, рак яичников, гепатоцеллюлярную карциному, почечно-клеточную карциному, и рак головы и шеи.

26. Способ по любому из пп. 1-25, в котором вторичным агентом является бендамустин.

27. Способ по любому из пп. 1-25, в котором вторичный агент представляет собой ингибитор фосфоинозитид-3-киназы.

28. Способ по п. 27, в котором ингибитор фосфоинозитид-3-киназы представляет собой копанлисиб, иделалисиб, дувелисиб, тазелисиб, бупарлисиб, альпелисиб, умбралисиб, дактолисиб или вокталисиб.

29. Способ по п. 27, в котором ингибитор фосфоинозитид-3-киназы представляет собой копанлисиб или иделалисиб.

30. Способ по любому из пп. 1-25, в котором вторичный агент представляет собой ингибитор протеасом.

31. Способ по п. 30, в котором ингибитор протеасом представляет собой бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб, опрозомид или салиноспирамид А.

32. Способ по п. 30, в котором ингибитор протеасом представляет собой бортезомиб.

33. Способ по любому из пп. 1-25, в котором вторичный агент представляет собой антифолат.

34. Способ по п. 33, в котором антифолат представляет собой пралатрексат, метотрексат, пеметрексед или ралтитрексед.

35. Способ по п. 33, в котором антифолат представляет собой пралатрексат.

36. Способ по любому из пп. 1-25, в котором вторичный агент представляет собой ингибитор HDAC.

37. Способ по п. 36, в котором ингибитор HDAC представляет собой ромидеписин, вориностат, абексिनостат, белиностат (PXD101), LAQ824, панобиностат (LBH589), энтиностат (MS-275), тацединалин (CI994) или моцетиностат (MGCD0103).
38. Способ по п. 36, в котором ингибитор HDAC представляет собой ромидеписин или вориностат.
39. Способ по любому из пп. 1-25, в котором анти-BCL-2 агент выбран из группы, состоящей из: венетоклакса (ABT-199), навитоклакса (ABT-263), ABT-737, S55746/BCL201 и облимерсена (G3139).
40. Способ по п. 39, в котором анти-BCL-2 агентом является венетоклакс.
41. Способ по любому из пп. 1-25, в котором ингибитор mTOR представляет собой эверолимус (RAD001), сиролимус (рапамифин), CCI-779 (темсиролимус), ридафоролимус (AP-23573), NVP-BEZ235 (дактолизиб), BGT226, SF1126, гедатолисиб, омипалисиб, XL765, KU-0063794, олеуропенин агликон, AZD8055, AZD2014, AZD 3147, сапанисертиб (INK128/MLN0128), OSI027, торин 1, торин 2, торкиниб (PP242), WYE687, ETP45658, PF05212384, PF04691502, XL388, eCF309, рапалинк-1 (Rapalink-1) или рапалинк-2 (Rapalink-2).
42. Способ по п. 41, в котором ингибитор mTOR представляет собой эверолимус.
43. Анти-CD25 ADC для применения в способе лечения по любому из пп. 4-42.
44. Композиция, содержащая анти-CD25 ADC, для применения в способе лечения по любому из пп. 4-42.
45. Анти-BCL-2 агент, ингибитор mTOR или вторичный агент для применения в способе лечения по любому из пп. 5-42.
46. Композиция, содержащая анти-BCL-2 агент, ингибитор mTOR или вторичный агент для применения в способе лечения по любому из пп. 5-42.
47. Применение анти-CD25 ADC в производстве лекарственного средства для лечения расстройства у индивидуума, в котором лечение включает способ по любому из пп. 4-42.
48. Применение анти-BCL-2 агента, ингибитора mTOR или вторичного агента в производстве лекарственного средства для лечения расстройства у индивидуума, в котором лечение включает способ по любому из пп. 5-42.
49. Набор, содержащий:
первое лекарственное средство, содержащее анти-CD25 ADC;
листок-вкладыш, содержащий инструкции по введению первого лекарственного средства в соответствии со способом по любому из пп. 4-42.

50. Набор по п. 49, дополнительно содержащий:
второе лекарственное средство, содержащее анти-BCL-2 агент, ингибитор mTOR или вторичный агент.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

SEQ ID NO. 1 (VH AB12):

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSRYIINWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGVENYAQKFQGRVTIT
ADKSTSTAYMELSSLRSEDTAIVYYCARKDWFYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA

SEQ ID NO. 2 (VL AB12):

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTL
TISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFP

SEQ ID NO. 3 (CDR1 VH):

RYIIN

SEQ ID NO. 4 (CDR2 VH):

RIIPILGVENYAQKFQG

SEQ ID NO. 5 (CDR3 VH):

KDWFDY

SEQ ID NO. 6 (CDR1 VL):

RASQSVSSYLA

SEQ ID NO. 7 (CDR2 VL):

GASSRAT

SEQ ID NO. 8 (CDR3 VL):

QQYGSSPLT