

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202291327** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2022.07.13**

(22) Дата подачи заявки  
**2020.10.30**

(51) Int. Cl. *A61K 39/40* (2006.01)  
*A61K 38/00* (2006.01)  
*A61K 39/42* (2006.01)  
*C07K 14/00* (2006.01)  
*C07K 16/28* (2006.01)  
*A61P 35/02* (2006.01)  
*A61K 39/00* (2006.01)

---

**(54) СТУПЕНЧАТАЯ АНТИ-CD19 ТЕРАПИЯ**

---

(31) **19206488.9**

(32) **2019.10.31**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2020/080502**

(87) **WO 2021/084064 2021.05.06**

(71) Заявитель:

**МОРФОСИС АГ (DE)**

(72) Изобретатель:

**Энделль Ян, Фрик Штефани (DE)**

(74) Представитель:

**Медведев В.Н. (RU)**

---

(57) Изобретение относится к терапевтическим композициям и способам ступенчатого лечения злокачественного новообразования у пациентов-людей с применением терапевтических агентов, которые связываются с CD19 человека.

**202291327**  
**A1**

**202291327**

**A1**

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-574168EA/032

### СТУПЕНЧАТАЯ АНТИ-CD19 ТЕРАПИЯ

#### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение направлено на иммунотерапевтические композиции и способы ступенчатого лечения злокачественного новообразования у пациентов-людей с использованием терапевтических агентов, которые связываются с CD19 человека. В частности, описаны иммунотерапевтические схемы, такие как CAR-T-клетки, полезные для терапии В-клеточных злокачественных новообразований, таких как неходжкинская лимфома (НХЛ), включая диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (ДВККЛ), а также хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) у пациентов после предшествующего лечения антителом к CD19 тафаситамабом.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

CD19, корецептор рецептора В-клеток, является маркером линии В-клеток, поскольку он экспрессируется на протяжении всего развития В-клеток до терминальной дифференцировки В-клеток в плазматические клетки (Wang, *Exp Hematol Oncol.* 2012). CD19 присутствует на поверхности как здоровых, так и злокачественных В-клеток. Большинство В-клеточных опухолей экспрессируют CD19, примеры включают острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) и В-клеточную лимфому. Приблизительно 90% диффузных крупноклеточных В-клеточных лимфом (ДВККЛ) экспрессируют антиген CD19 (Kimura et al. *International Journal of Hematology* 2007) и около 80% случаев ОЛЛ. Тот факт, что некоторые опухоли не экспрессируют CD19, указывает на то, что CD19 не является критическим для выживания В-клеток. Это подтверждается данными о мышах с нокаутом CD19, которые продемонстрировали, что дефицит CD19 не влияет ни на количество ранних предшественников В-клеток в костном мозге, ни на размер и морфологию В-клеток. Вместо этого у мышей CD19<sup>-/-</sup> наблюдается снижение общего количества и частоты встречаемости периферических В-клеток. Таким образом, CD19 способствует балансу между гуморальным, антиген-индуцированным ответом и индукцией толерантности и, следовательно, играет жизненно важную роль в формировании оптимального иммунного ответа (Wang, *Exp Hematol Oncol.* 2012).

Из-за своего повсеместного присутствия на злокачественных В-клетках CD19 является подходящей мишенью для иммунотерапии. Экспрессия CD19 ограничена клетками В-клеточной линии дифференцировки и не обнаруживается на плюрипотентных стволовых клетках крови или в большинстве других нормальных тканей (Scheuermann, *Leuk Lymphoma.* 1995). Основные классы лекарственных средств, формирующих рынок нацеленных на CD19 терапевтических средств, включают моноклональные антитела (например, MOR208, тафаситамаб; MEDI-551, инебилизумаб), конъюгаты антитело-лекарственное средство (например, SAR3419, колтуксимаб равтанзин), биспецифические агенты (например, блинатумомаб, BLINCYTO®) или подходы Т-клетки с химерным антигенным рецептором (CAR-T) (например, аксикабтаген цилолейцел, YESCARTA®;

тисагенлеклейсел, KYMRIAH®).

Тафаситамаб представляет собой усиленное Fc гуманизированное моноклональное антитело, нацеленное на CD19 и проявляющее противоопухолевый эффект посредством антителозависимой клеточной токсичности (ADCC), антителозависимого клеточного фагоцитоза (ADCP) и прямой цитотоксичности, (Awan FT et al. Blood. 2010 Feb 11; 115(6):1204-13) (WO2008022152). Недавно он получил статус прорывного препарата FDA. В настоящее время тафаситамаб изучается в клинических исследованиях фазах II и III для лечения диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (ДВККЛ) в комбинации с иммуномодулирующим агентом леналидомидом (L-MIND) и химиотерапевтическим препаратом бендамустином (B-MIND). L-MIND (NCT02399085) - это открытое, несравнительное исследование фазы II тафаситамаба (TAFB) в сочетании с леналидомидом (LEN) у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной (P/P) ДВККЛ, не подходящих для трансплантации аутологичных стволовых клеток (ASCT). B-MIND (NCT02763319) - это открытое двухгрупповое исследование эффективности и безопасности тафаситамаба в комбинации с бендамустином (BEN) по сравнению с ритуксимабом у пациентов с (P/P) ДВККЛ, которым противопоказана высокодозная химиотерапия (HDC) и ASCT.

Адоптивный перенос клеток с использованием аутологичных Т-клеток, генетически сконструированных ex vivo для нацеливания на опухолевые антигены, является многообещающим терапевтическим подходом для лечения CD19-положительных гематологических злокачественных новообразований. Терапия Т-клетками с направленным на CD19 химерным антигенным рецептором (CAR-T) продемонстрировала исключительную активность при В-клеточной лимфоме и остром лимфобластном лейкозе, и в 2017 году FDA одобрило две терапии на основе CAR-T к CD19. Эти Т-клетки с CAR к CD19 продемонстрировали значительную эффективность при лечении пациентов с рецидивирующим, рефрактерным В-клеточным лимфоидным злокачественным новообразованием (Maude S et al, N Engl J Med. 2018, 378:439-48), таких как пациенты с P/P ДВККЛ после неудачи на  $\geq 2$  линиях системной терапии (Neelapu S et al, N Engl J Med. 2017, 377:2531-44). Хотя эти исследования продемонстрировали беспрецедентную эффективность, также стало очевидно, что не все пациенты отвечают на Т-клетки с CAR к CD19, и даже для тех, кто первоначально отвечает, длительность ответа остается ограничивающим фактором. На способность пациентов отвечать на терапию CAR-T-клетками может влиять, например, количество или тип предыдущих линий лечения, повышенная экспрессия ингибирующих сигналов вокруг CAR-T-клеток (например, PD-L1, которые вызывают супрессию), изменения в экспрессии антигенамишени или потеря эпитопа.

С появлением других направленных на CD19 способов лечения В-клеточных злокачественных новообразований, таких как моноклональные антитела и привлекающие Т-клетки биспецифические активаторы (BiTe), вопрос об оптимальной последовательности терапии остается нерешенным. Таким образом, неясно, будет ли

нацеливание на CD19 моноклональным антителом, таким как тафаситамаб, препятствовать способности нацеленных на CD19 CAR-T оказывать противоопухолевый эффект при последующей терапии.

Высокий потенциал иммунотерапии в целом связан с проблемой ускользания опухоли, когда клональные опухолевые клетки развивают механизм, с помощью которого они могут противостоять специфическим методам лечения. Среди самых ранних идентифицированных механизмов резистентности было снижение количества CD19 на поверхности опухолевых клеток (Grupp SA et al, N Engl J Med. (2013) 368:1509-18, Ruella M Comput Struct Biotechnol J. (2016) 14:357-62). Терапевтические соединения оказывают избирательное давление на опухоль, а злокачественные клоны, у которых развилась устойчивость к терапевтическому соединению, способны размножаться. Например, примерно у 10-20% пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) при лечении привлекающим Т-клетки биспецифическим активатором к CD19/CD3 (блинатумомаб) развивались CD19-отрицательные (CD19-) рецидивы. Такому ускользанию от иммунного ответа могут способствовать множественные механизмы, такие как переключение линии дифференцировки, иммуноредактирование, потеря эпитопа, варианты сплайсинга или экзона и точечные мутации, включая приобретение вторичных мутаций CD19, которые делают CD19 нефункциональным. Ускользание от иммунного ответа является основной формой терапевтической резистентности у пациентов с ОЛЛ (Braig F et al., 2017 Blood. 129(1):100-104; Grupp SA et al. N Engl J Med. 2013 Apr 18; 368(16):1509-1518). Нацеливание моноклональных антител на специфические антигены на поверхности опухолевых клеток может отбирать клоны, которые не распознаются антителом или на которые не влияет его связывание.

В таких случаях важный вопрос, который необходимо решить в эпоху таргетной иммунотерапии, заключается в следующем: может ли один и тот же опухолевый антиген быть мишенью для другого метода противораковой иммунотерапии после прогрессирования заболевания после предыдущей терапии против того же антигена? В таком клиническом сценарии есть опасения по поводу устойчивой блокады антигенов из-за предшествующей линии терапии. Кроме того, существует проблема избирательного давления предшествующей терапии, направленной против определенного антигена, что позволяет прогрессировать клону, который не экспрессирует этот антиген, что делает последующую терапию против той же мишени неэффективной (потеря антигена). Таким образом, разработка новых подходов для ослабления, предотвращения или устранения ускользания из-за потери антигена или без какого-либо вмешательства в предыдущую линию терапии, направленную против того же антигена, будет представлять собой прогресс в этой области техники.

Из предшествующего уровня техники известно, что CD19 может быть легко интернализован при связывании антител (Pulczynski S. Blood. 1993, 81(6):1549-57) и что потеря экспрессии CD19 на опухолевых клетках является частым механизмом ускользания у пациентов, получающих лечение нацеленными на CD19 Т-клетками (Grupp

SA, N Engl J Med. 2013 Apr 18; 368(16):1509-1518). Было описано двойное нацеливание на CD19 и CD123 для предотвращения рецидивов с потерей антигена после направленной на CD19 иммунотерапии (Ruella et al. J Clin Invest. 2016 Oct 3; 126(10): 3814-3826), но в этой концепции используется комбинация нескольких мишеней.

Данное изобретение основано на неожиданном открытии, что CD19 может оставаться мишенью после лечения моноклональным антителом к CD19 тафаситамабом (MOR208). Таким образом, после лечения тафаситамабом можно вводить другой, необязательно отличающийся фрагмент анти-CD19. В частности, авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили отсутствие функциональной интерференции между тафаситамабом и направленными на CD19 CAR-T-клетками (CART19). Этот вывод подтверждается неопубликованным клиническим случаем, демонстрирующим устойчивую ремиссию у пациента с рецидивирующей и рефрактерной ДВККЛ, достигнутую с помощью терапии T-клетками с CAR к CD19 после предшествующего лечения тафаситамабом в рамках исследования L-MIND.

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Описаны способы и композиции для лечения гемобластоза, которые включают введение пациенту композиции, содержащей аутологичные T-клетки, которые экспрессируют рекомбинантный рецептор, который специфически связывается с антигеном, специфичным для злокачественного новообразования, при этом пациента ранее лечили композицией, содержащей антитело к CD19, причем антитело содержит

область HCDR1, включающую последовательность SYVMH (SEQ ID NO: 1), область HCDR2, включающую последовательность NPYNDG (SEQ ID NO: 2), область HCDR3, включающую последовательность GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), область LCDR1, включающую последовательность RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), область LCDR2, включающую последовательность RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), и область LCDR3, включающую последовательность MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6), или

вариабельную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 7 и вариабельную область легкой цепи SEQ ID NO: 8, или

тяжелую цепь SEQ ID NO: 11 и легкую цепь SEQ ID NO: 12, или

тафаситамаб.

Более конкретно, один вариант осуществления относится к способам и соединениям для лечения CD19+ гемобластоза. В частности, антиген, специфический для злокачественного новообразования, представляет собой человеческий CD19. CD19+ гемобластоз предпочтительно представляет собой ДВККЛ. В другом предпочтительном варианте осуществления ДВККЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную (P/P) ДВККЛ.

В одном варианте осуществления аутологичные T-клетки, экспрессирующие рекомбинантный рецептор, представляют собой CAR-T-клетки. В одном варианте осуществления CAR-T-клетки направлены на CD20 или CD19. В предпочтительном варианте осуществления CAR-T-клетки направлены на CD19. Более конкретно, CAR-T-

клетки направлены против CD19 и выбраны из группы аксикабтагена цилолейцела (YESCARTA®), тисагенлеклейсела (KYMRIAH®), лизокабтагена маралейцела (JCAR017) и UCART19.

В частности, описаны CAR-T-клетки, направленные против CD19, для применения при лечении злокачественного новообразования у пациента, при этом пациента ранее лечили антителом к CD19.

Более конкретно, один вариант осуществления относится к CAR-T-клеткам, направленным против CD19, для применения в лечении злокачественного новообразования у пациента, при этом пациента ранее лечили композицией, содержащей тафаситамаб. В конкретном варианте осуществления описаны CAR-T-клетки тисагенлеклейсел для применения в лечении злокачественного новообразования у пациента, при этом пациента ранее лечили композицией, содержащей тафаситамаб. Конкретный вариант осуществления относится к CAR-T-клеткам, направленным против CD19, для применения в лечении Р/Р ДВККЛ у пациента, при этом пациента ранее лечили композицией, содержащей тафаситамаб. Другой аспект относится к CAR-T-клеткам, направленным против CD19, для применения в лечении Р/Р ДВККЛ у пациента, при этом пациента ранее лечили при помощи комбинированной терапии, включающей тафаситамаб и леналидомид. В определенном варианте осуществления описаны CAR-T-клетки тисагенлеклейсел для применения в лечении Р/Р ДВККЛ у пациента, при этом пациента ранее лечили композицией, содержащей тафаситамаб. В другом аспекте описаны CAR-T-клетки тисагенлеклейсел для применения в лечении Р/Р ДВККЛ у пациента, при этом пациента ранее лечили при помощи комбинированной терапии, включающей тафаситамаб и леналидомид.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

**Фиг. 1:** Цитотоксичность тафаситамаба в отношении клеточной линии Jeko-1 (A) с натуральными клетками-киллерами (NK) и без них. Цитотоксичность оценивали через 24 часа после инкубации положительных по люциферазе CD19+ клеток Jeko с различными концентрациями тафаситамаба в присутствии или в отсутствие NK-клеток. В присутствии NK-клеток тафаситамаб проявляет значительно более высокую противоопухолевую цитотоксичность. Активность определяли с помощью биоломинесцентной визуализации через 24 часа. (n=3 независимых эксперимента, данные согласуются с нацеливанием на линии клеток Nalm-6 и Ly7 (B и C).

**Фиг. 2:** Клон FMC63 (связывающий CD19 домен в CART19) и тафаситамаб конкурируют за связывание CD19. Через 4 часа после обработки клеток Jeko 2 или 0,5 мг/мл тафаситамаба проводили проточную цитометрию с использованием антитела к CD19 FMC63. С помощью проточной цитометрии наблюдали сильно сниженный сигнал CD19, что указывает на прямую конкуренцию за связывание тафаситамаба и FMC63.

**Фиг. 3:** CART19 проявляет мощную антигенспецифическую цитотоксичность в присутствии тафаситамаба, моноклонального антитела к CD19. Положительные по люциферазе CD19+ клетки Jeko (A) инкубировали с различными концентрациями

тафаситамаба, и затем через 3 часа добавляли клетки CART19 при различных соотношениях Е:Т, как указано. Активность определяли с помощью биолюминесцентной визуализации через 24 часа (n=3 независимых эксперимента). Согласующиеся результаты были получены при использовании линий клеток Ly7 или Nalm-6 (B и C).

**Фиг. 4:** Клетки CART19 продолжают демонстрировать значительную антигенспецифическую дегрануляцию и продукцию цитокинов в присутствии тафаситамаба, антитела к CD19. Когда клетки CART19 или нетрансдуцированные Т-клетки (UTD) инкубируются с Jeko (с предварительной обработкой тафаситамабом или без нее) в соотношении 1:5 и в присутствии CD28, CD49d и моненина (согласно стандартной методике дегрануляции), CART19 продолжают демонстрировать аналогичные уровни дегрануляции и продукции цитокинов, несмотря на связывание CD19 с моноклональным антителом (n=2 независимых эксперимента). Уровни продукции цитокинов GM-CSF, INF $\gamma$ , IL-2 и MIP1b не отличались между вариантами отсутствия и присутствия тафаситамаба (данные не показаны).

**Фиг. 5:** Клетки CART19 демонстрируют значительную антигенспецифическую пролиферацию, не нарушаемую присутствием тафаситамаба. Когда CART19 или UTD совместно культивировали с CD19+ клетками Jeko в соотношении 1:1 в присутствии или в отсутствие тафаситамаба, CART19, но не UTD, демонстрировали значительную антигенспецифическую пролиферацию, которая не отличалась, когда CD19 блокировался тафаситамабом.

**Фиг. 6:** Анализ клинического случая ДВККЛ: терапия Т-клетками с CAR к CD19 возможна после тафаситамаба с леналидомидом

**Фиг. 7:** Опухоли индуцировали инъекцией клеток JeKo-1 мышам NGS на -14 день. На -8 день мышей рандомизировали в группу тафаситамаба (10 мышей) и группу PBS (4 мыши,  $\Delta$ ). Группа тафаситамаба получала 10 мг/кг тафаситамаба 3 раза в неделю посредством в/б инъекции. На -1 день мышей, получавших тафаситамаб, рандомизировали в группу продолжения получения тафаситамаба ( $\circ$ ) или группу прекращения получения тафаситамаба ( $\square$ ). На 0 день все мыши из 3 групп получали  $2,5 \times 10^6$  клеток CART19 (в/в). Группа продолжения приема тафаситамаба показала снижение выживаемости по сравнению с прекращением получения тафаситамаба или контролем PBS (\*\*p=0,005, логарифмический ранговый критерий, продолжение получения в сравнении с прекращением получения или продолжение получения в сравнении с PBS, отсутствие значимой разницы между группой PBS и группой прекращения получения тафаситамаба).

**Фиг. 8:** Опухоли индуцировали инъекцией клеток JeKo-1 мышам NGS на -14 день. На -8 день мышей рандомизировали в группу тафаситамаба (10 мышей) и группу PBS (4 мыши,  $\Delta$ ). Группа тафаситамаба получала 10 мг/кг тафаситамаба 3 раза в неделю посредством в/б инъекции. На -1 день мышей, получавших тафаситамаб, рандомизировали в группу продолжения получения тафаситамаба ( $\circ$ ) или группу прекращения получения тафаситамаба ( $\square$ ). На 0 день все мыши из 3 групп

получали  $2,5 \times 10^6$  клеток CART19 (в/в). (А) В группе продолжения лечения тафаситамабом наблюдалась более высокая опухолевая нагрузка по сравнению с прекращением лечения или контролем PBS (\*\*\*\* $p < 0,0001$ , двусторонний дисперсионный анализ, продолжение получения по сравнению с прекращением получения или продолжение получения по сравнению с контролем PBS). (В) Не наблюдалось различий между группой прекращения получения тафаситамаба и группой PBS (н.з. - не значимо, двусторонний дисперсионный анализ, прекращение получения против PBS).

#### Определения

Термин «**антитело**» означает моноклональные антитела, включая любые изотипы, такие как IgG, IgM, IgA, IgD и IgE. Антитело IgG состоит из двух идентичных тяжелых цепей и двух идентичных легких цепей, соединенных дисульфидными связями. Каждая тяжелая и легкая цепь содержит константную область и переменную область. Каждая переменная область содержит три сегмента, называемые «определяющими комплементарность областями» («CDR») или «гипервариабельными областями», которые в первую очередь ответственны за связывание эпитопа антигена. Их называют CDR1, CDR2 и CDR3, нумерованные последовательно от N-конца. Более консервативные части переменных областей за пределами CDR называются «каркасными областями». «**Фрагмент антитела**» означает фрагмент Fv, scFv, dsFv, Fab, Fab' F(ab')<sub>2</sub> или другой фрагмент, который содержит по меньшей мере одну переменную область тяжелой цепи или переменную область легкой цепи, каждая из которых содержит CDR и каркасные области.

«**VH**» относится к переменной области тяжелой цепи иммуноглобулина антитела или фрагменту антитела. «**VL**» относится к переменной области легкой цепи иммуноглобулина антитела или фрагменту антитела.

Термин «**CD19**» обозначает белок, известный как CD19 и имеющий следующие синонимы: B4, B-лимфоцитарный антиген CD19, B-лимфоцитарный поверхностный антиген B4, CVI3, дифференцировочный антиген CD19, MGC12802 и T-клеточный поверхностный антиген Leu-12. CD19 человека (UniProt - P15391) имеет аминокислотную последовательность

MPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRE  
SPLKPFLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPWTVN  
VEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPC  
LPPRDSLNSQLSVDLTMAGSTLWLSGVPVPSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKD  
DRPARDMWVMEGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARPVLWHWLLRTG  
GWKVS AVTLAYLIFCLCSLVGILHLQRALVLRKRKRMTDPTRRRFFKVTPPPSSGPPQNG  
YGNVLSLPTPTSGLGRAQRWAAGLGGTAPSYGNPSSDVQADGALGSRSPPGVGPPEEEE  
GEGYEEDSEEDSEFYENDSNLQDQLSVDGSGYENPEDEPLGPEDEDSFSNAESYENE  
DEELTQPVARMTDFLSPHGSAWDPSREATSLGSQSYEDMRGILYAAPQLRSIRGQPGPN  
HEEDADSYENMDNPDGPDPAWGGGGRMGWSTR (SEQ ID NO:13). Варианты CD19 человека (например, сплайс-варианты, полиморфизмы и SNP) также охватываются данной

заявкой.

«**MOR00208**», «**MOR208**», «**XmAb 5574**» или «**тафаситамаб**» представляют собой антитело к CD19. Аминокислотная последовательность доменов VH и VL представлена в SEQ ID NO: 7 и SEQ ID NO: 8, соответственно. Аминокислотная последовательность области

Fc	тяжелой	цепи	MOR208:
----	---------	------	---------

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS  
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG  
PDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF  
NSTFRVVSVLTVHVDWLNQKEYKCKVSNKALPAAKEEKTISKTKGQPREPQVYITLPPSR  
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDK  
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 9).

Аминокислотная последовательность области Fc легкой цепи MOR208:

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE  
SVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID  
NO: 10). Антитело MOR208 описано в заявке на патент США с серийным номером  
12/377251, которая полностью включена посредством ссылки как антитело, названное 4G7  
H1.52 Гибрид S239D/I332E/4G7 L1.155 (позже названное MOR00208), следующим  
образом:

>4G7 H1.52 Гибрид S239D/I332E

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINP  
YNDGTYNEKFKQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDAMYYCARGTYYYGTRVFDYW  
GQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG  
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC  
PPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVH  
NAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVHVDWLNQKEYKCKVSNKALPAAKEEKTISKTKGQP  
REPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDG  
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 11)

> 4G7 L1.155

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQKPGQSPQLLIYR  
MSNLNSGVPRDFSGSGSGTEFTLTISLSEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKRTVA  
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK  
STYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 12)

Термин «**введенный**» или «**введение**» включает, помимо прочего, доставку лекарственного средства инъекционным способом, таким как, например, внутривенный, внутримышечный, внутрикожный или подкожный путь, или через слизистую оболочку, например, в виде назального спрея или аэрозоля для ингаляции, или в виде раствора для приема внутрь, капсулы или таблетки. Предпочтительно введение представляет собой инъекционную форму.

Термин «**химерные антигенные рецепторы (CAR)**», используемый в данном документе, может относиться, например, к сконструированным T-клеточным рецепторам,

химерным Т-клеточным рецепторам или химерным иммунорецепторам и включать сконструированные рецепторы, которые прививают определенную специфичность конкретной иммунной эффекторной клетке. CAR можно использовать для придания специфичности моноклонального антитела Т-клетке, тем самым позволяя генерировать большое количество специфических Т-клеток, например, для применения в адоптивной клеточной терапии. В конкретных вариантах осуществления, CAR определяют специфичность клетки, например, в отношении ассоциированного с опухолью антигена. В некоторых вариантах осуществления CAR содержат внутриклеточный домен активации, трансмембранный домен и внеклеточный домен, содержащий опухоль-ассоциированную антигенсвязывающую область. В некоторых аспектах CAR содержат гибриды одноцепочечных вариабельных фрагментов FMC63 (scFv), полученных из моноклональных антител, слитых с шарнирным линкером CD8h, трансмембранным доменом CD8TM и сигнальным эндодоменом 41BB $\zeta$ . Специфичность конструкций CAR может быть обеспечена фрагментами антител (например, scFv, Fab, VHH, scFab), лигандами рецепторов (например, пептидов) или дектинами. В конкретных вариантах осуществления мишенью могут быть злокачественные В-клетки путем перенаправления специфичности Т-клеток с помощью CAR, специфичного в отношении молекулы В-клеточной линии дифференцировки, CD19. В некоторых случаях CAR содержат домены для дополнительного костимулирующего сигналинга, например, помимо прочего, CD3 $\zeta$ , FcR, CD27, CD28, CD137, DAP10, 41BB $\zeta$  и/или OX40. В некоторых случаях молекулы могут коэкспрессироваться с CAR, в том числе костимулирующие молекулы, репортерные гены для визуализации (например, для позитронно-эмиссионной томографии), генные продукты, которые вызывают условную абляцию Т-клеток при добавлении пролекарственного средства, хоминг-рецепторы, цитокины и цитокиновые рецепторы.

**«Терапевтически эффективное количество»** соединения или комбинации относится к количеству, достаточному для излечения, облегчения или частичной остановки клинических проявлений данного заболевания или нарушения и их осложнений. Количество, эффективное для конкретной терапевтической цели, будет зависеть от тяжести заболевания или повреждения, а также от массы и общего состояния субъекта. Понятно, что соответствующую дозу можно установить с помощью постановки стандартного эксперимента, при котором создают матрицу значений и тестируют различные значения в матрице, все этапы из которых находятся в пределах обычных навыков обученного врача или клинического исследователя.

Термин **«гемобластоз»** включает в себя опухоли и заболевания или расстройства системы крови, связанные с патологическим клеточным ростом и/или пролиферацией в тканях гематопоэтического происхождения, такие как лимфомы, лейкозы и миеломы.

Неходжкинская лимфома (НХЛ) представляет собой гетерогенное злокачественное новообразование, возникающее из лимфоцитов. В Соединенных Штатах заболеваемость исчисляется 65000 случаев/год, со смертностью приблизительно 20000 (Американское онкологическое общество, 2006 г.; и Обзор онкологической статистики SEER).

Заболевание может развиваться в любом возрасте, с дебютом обычно у взрослых старше 40 лет и с увеличивающейся с возрастом заболеваемостью. НХЛ характеризуется клональной пролиферацией лимфоцитов, которые накапливаются в лимфатических узлах, крови, костном мозге и селезенке, притом что поражаться может любой крупный орган. Системой классификации, применяемой в настоящее время патологами и клиницистами, является классификация опухолей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), которая относит НХЛ к неоплазмам из клеток-предшественников и зрелых В-клеток или Т-клеток. Для включения в клинические исследования в настоящее время PDQ подразделяет НХЛ на медленно растущую и агрессивную формы. Группа медленно растущих НХЛ состоит, в основном, из фолликулярных подтипов, мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы, MALT-лимфомы (лимфоидная ткань слизистых оболочек) и лимфомы маргинальной зоны, и включает в себя приблизительно 50% пациентов с впервые диагностированной В-клеточной НХЛ. Агрессивная НХЛ включает пациентов с гистологическим диагнозом преимущественно диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (ДКВЛ, «ДВККЛ» или ДККЛ) (40% всех впервые диагностированных пациентов имеют диффузную крупноклеточную лимфому), болезнь Беркитта и мантийно-клеточную лимфому («МКЛ»). Наиболее часто используемые агенты для комбинированной химиотерапии включают циклофосфамид, винкристин и преднизон (СVP); или циклофосфамид, адриамицин, винкристин, преднизон (СНОР). Приблизительно 70-80% пациентов отвечают на начальную химиотерапию, продолжительность ремиссии составляет около 2-3 лет. В конечном счете, у большинства пациентов наступает рецидив. Изобретение и клиническое применение антитела к CD20, ритуксимаба, значительно повысили частоту ответа и показатель выживаемости. Современный стандарт лечения для большинства пациентов представляет собой ритуксимаб+СНОР (R-СНОР) или ритуксимаб+СVP (R-СVP). Как было доказано, терапия ритуксимабом является эффективной в отношении нескольких вариантов НХЛ, и в настоящее время утверждена в качестве терапии первой линии как при медленно растущей (фолликулярная лимфома), так и при агрессивной НХЛ (диффузная В-крупноклеточная лимфома). Однако, имеются существенные ограничения для применения антитела к CD20 (мкАт), включающие первичную резистентность (50% ответ у пациентов с рецидивами медленно растущей опухоли), приобретенную резистентность (50% частота ответа после возобновления лечения), редкий полный ответ (2% частота полного ответа в популяции с рецидивами) и продолжительный характер рецидива. И, наконец, многие В-клетки не экспрессируют CD20, а значит многие нарушения В-клеточного звена не поддаются лечению с помощью терапии антителами к CD20.

Хронический лимфоцитарный лейкоз (также известный как «хронический лимфолейкоз» или «ХЛЛ») представляет собой вид лейкоза взрослых, вызванного патологическим скоплением В-лимфоцитов. При ХЛЛ злокачественные лимфоциты могут выглядеть нормальным и зрелыми, но они не способны эффективно справиться с инфекцией. ХЛЛ является наиболее частой формой лейкоза у взрослых. Среди мужчин

ХЛЛ развивается в два раза чаще, чем среди женщин. Несмотря на это, основным фактором риска является возраст. Свыше 75% новых случаев диагностируют среди пациентов старше 50 лет. Ежегодно диагностируют более 10000 случаев, а смертность составляет почти 5000 случаев в год (American Cancer Society, 2006 г.; и SEER Cancer Statistics Review). ХЛЛ является неизлечимым заболеванием, но в большинстве случаев прогрессирует медленно. Многие люди с ХЛЛ ведут нормальный и активный образ жизни на протяжении многих лет. Из-за медленного начала заболевания ХЛЛ на ранней стадии обычно не лечат, так как предполагается, что вмешательство на ранней стадии ХЛЛ не увеличивает время выживания или не повышает качество жизни. Вместо этого наблюдают за состоянием в динамике. Стартовая терапия ХЛЛ варьируется в зависимости от точного диагноза и прогрессирования заболевания. Имеются десятки агентов, применяемых в терапии ХЛЛ. Режимы комбинированной химиотерапии, такие как FCR (флударабин, циклофосфамид и ритуксимаб) и BR (ибрутиниб и ритуксимаб), эффективны как при впервые диагностированной, так и при рецидивирующей форме ХЛЛ. Из-за имеющегося риска аллогенная трансплантация костного мозга (стволовых клеток) редко применяется в качестве терапии первой линии ХЛЛ.

Другим видом лейкоза является мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (МЛЛ), которая считается вариантом ХЛЛ без клонального лимфоцитоза, необходимого для диагноза ХЛЛ, но при этом имеет те же патологические и иммунофенотипические свойства (Camro et al., 2011 г.). Согласно определению, при МЛЛ должны присутствовать лимфаденопатия и/или спленомегалия. Кроме того, число В-лимфоцитов в периферической крови не должно превышать  $5E+09/л$ . Диагноз МЛЛ, по возможности, следует подтверждать с помощью патогистологического исследования биопсии лимфатического узла (Halleket al., 2008 г.). В США доля случаев с МЛЛ составляет приблизительно 25% от всех случаев ХЛЛ (Dores et al., 2007 г.).

Другим видом лейкоза является острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), также называемый острым лимфоцитарный лейкоз. ОЛЛ характеризуется гиперпродукцией и непрерывным размножением злокачественных и незрелых лейкоцитов (также известных как лимфобласты) в костном мозге. Термин «острый» указывает на недифференцированное, незрелое состояние циркулирующих лимфоцитов («бластные клетки»), а также на быстрое прогрессирование заболевания с продолжительностью жизни от недель до месяцев, если заболевание не лечат.

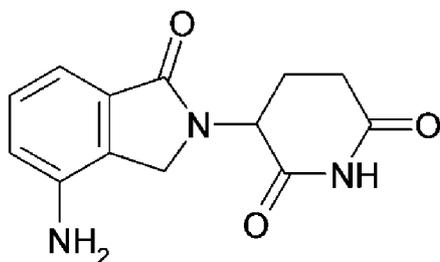
«**Субъект**» или «**пациент**» в данном контексте обозначает любое млекопитающее, включая грызунов, таких как мышь или крыса, а также приматов, таких как яванский макак (*Macaca fascicularis*), макак-резус (*Macaca mulatta*) или люди (*Homo sapiens*). Предпочтительно субъект или пациент является приматом, наиболее предпочтительно человеком.

Термины «**комбинация**» или «**фармацевтическая комбинация**» относятся к применению одной терапии в дополнение к другой терапии. Как таковое, выражение «**в комбинации с**» включает одновременное (например, сопутствующее) и последовательное

применение в любом порядке. В качестве неограничивающего примера, первую терапию (например, агент, такой как антитело к CD19) можно применять на пациенте до (например, за 1 минуту, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель или 12 недель), одновременно или после (например, через 1 минуту, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель или 12 недель или дольше) применения второй терапии (например, фармацевтического агента, такого как леналидомид).

Термин **«ступенчатая комбинация»** или **«ступенчатая терапевтическая комбинация»** относится к применению другой терапии после того, как предыдущая терапия была завершена. Между двумя видами терапии могут быть включены дополнительные виды терапии. Например, и в качестве варианта осуществления, как описано в данном документе, ступенчатая комбинация относится к лечению пациента Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR), направленным против CD19, после рецидива или возникновения рефрактерности у пациента к предшествующей терапии, включающей антитело к CD19, как описано в данном документе. В варианте осуществления предыдущая или первая терапия ступенчатой комбинацией была завершена в течение 1 недели, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель или 12 недель или более до применения второй другой терапии.

**«Аналог талидомида»** включает, помимо прочего, собственно талидомид, леналидомид (CC-5013, Ревлимид™), помалидомид (CC4047, Актимид™) и соединения, описанные в патентах WO2002068414 и WO2005016326, которые включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки. Термин обозначает синтетическое химическое соединение, в котором структура талидомида применяется в качестве скелета молекулы (например, в исходную структуру добавлены или удалены боковые группы). Аналог отличается по структуре от талидомида и соединений с его метаболитами, в частности по длине алкильной цепи, фрагменту молекулы, по одной или более функциональным группам, или по изменению при ионизации. Термин «аналог талидомида» также включает в себя метаболиты талидомида. Аналоги талидомида включают в себя рацемическую смесь S- и R-энантиомеров соответствующего соединения и отдельно S-энантиомер или R-энантиомер. Рацемическая смесь является предпочтительной. Аналоги талидомида включают соединения, такие как леналидомид, который имеет следующую структуру:



Термин «**рецидив**», используемый в данном документе, относится к повторному возникновению заболевания (например, злокачественного новообразования) после начального периода ответа, например, после предшествующего лечения терапией, например, противораковой терапией (например, полный ответ или частичный ответ). В более общем смысле, в варианте осуществления ответ (например, полный ответ или частичный ответ) может включать отсутствие обнаруживаемой МОБ (минимальную остаточную болезнь). В варианте осуществления начальный период ответа длится по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 6 дней; по меньшей мере 1, 2, 3 или 4 недель; по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 или 12 месяцев; или по меньшей мере 1, 2, 3, 4 или 5 лет.

«**Рефрактерный**» в данном контексте относится к заболеванию, например, злокачественному новообразованию, которое не отвечает на лечение. В вариантах осуществления рефрактерное злокачественное новообразование может быть резистентным к лечению до или в начале лечения. В других вариантах осуществления рефрактерное злокачественное новообразование может стать резистентным во время лечения. Рефрактерное злокачественное новообразование также называют резистентным злокачественным новообразованием.

Таблица 1: ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

	<b>SEQ ID NO:</b>	<b>Аминокислоты</b>
HCDR1	SEQ ID NO: 1	SYVMH
HCDR2	SEQ ID NO: 2	NPYNDG
HCDR3	SEQ ID NO: 3	GTYYYGTRVFDY
LCDR1	SEQ ID NO: 4	RSSKSLQNVNGNTYLY
LCDR2	SEQ ID NO: 5	RMSNLNS
LCDR3	SEQ ID NO: 6	MQHLEYPIT
VH	SEQ ID NO: 7	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTS YVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTTY NEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTA MYYCARGTYYYGTRVFDYWG QGTLVTVSS

VL	SEQ ID NO: 8	DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQN VNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNS GVPDRFSGSGSGTEFTLTSSLEPEDFAVYYC MQHLEYPITFGAGTKLEIK
Константный домен тяжелой цепи	SEQ ID NO: 9	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGDPDF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR VVSVELTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PEEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Константный домен легкой цепи	SEQ ID NO: 10	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KD STYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
Тяжелая цепь	SEQ ID NO: 11	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTS YVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTTY NEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTA MYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGDPDF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR VVSVELTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PEEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Легкая цепь	SEQ ID NO: 12	DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQN VNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNS GVPDRFSGSGSGTEFTLTISLSLEPEDFAVYYC MQHLEYPIITFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
CD19 человека	SEQ ID NO: 13	MPPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEG DNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPF LKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMG GFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELF RWNVSDLGGLGCGLKNRSSEGPPSSPSGKLM SPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNS LSQDLTMAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLS WTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVM ETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHL EITARPVLWHWLLRTGGWKVSAVTLAYLIF CLCSLVGILHLQRALVLRKRKRMTDPTRRF FKVTPPPGSGPQNQYGNVLSLPTPTSGLGRA QRWAAGLGGTAPSYGNPSSDVQADGALGS RSPPGVGPEEEEEGEGYEEDSEEDSEFYEND SNLGQDQLSQDGSYENPEDEPLGPEDEDSF SNAESYENEDEELTQPVARTMDFLSPHGSA WDPSREATSLGSQSYEDMRGILYAAPQLRSI RGQPGPNHEEDADSYENMDNPDGPDPAWG GGGRMGTWSTR

В различных аспектах изобретение направлено на последовательности нуклеиновых кислот, кодирующие любое из антител или CAR, описанных для применения в лечении злокачественного новообразования у пациента, как описано в данном документе.

#### Демонстрационные примеры

Клетки CART19, используемые для экспериментов, были созданы путем лентивирусной трансдукции Т-клеток здорового донора конструкцией CAR к CD19 второго поколения (клон FMC63 в качестве связывающего CD19 домена, FMC63-CD8h-CD8TM-41BB $\zeta$ , аналогичный одобренной FDA конструкции, используемой для

тисагенлеклейсела). Т-клетки, выделенные из организмов нормальных доноров, стимулировали с использованием клеток Cell Therapy Systems Dynabeads CD3/CD28 (Life Technologies, Осло, Норвегия) в соотношении 1:3 (клетки:частицы), а затем трансдуцировали через 24 часа после стимуляции лентивирусными частицами при MOI 3,0. Удаление магнитных гранул и оценку экспрессии CAR19 на Т-клетках с помощью проточной цитометрии проводили на 6-й день. Клетки CART собирали и подвергали криоконсервации на 8-й день для будущих экспериментов. Клетки CART размораживали и выдерживали в среде для Т-клеток за 6-12 часов до их применения в экспериментах, как указано в каждом эксперименте.

#### Пример 1

Функциональную активность тафаситамаба или клеток CART19 тестировали на положительных по CD19 целевых линиях клеток Jeko (мантийно-клеточная лимфома), Ly7 (ДВККЛ) и Nalm-6 (ОЛЛ). Линии клеток первоначально были получены от ATCC или DSMZ. Линии клеток трансдуцировали люциферазой (люцифераза светлячка/EGFP, CBG/EGFP или CBR/EGFP) и затем сортировали для получения более чем на 99% положительной популяции. В 24-часовых анализах ADCC (титры тафаситамаба плюс натуральные клетки-киллеры (NK); **Фиг. 1**) и анализах цитотоксичности Т-клеток (CART19, соотношения Е:Т; данные не показаны) для обоих видов терапии наблюдалась отчетливая активность на всех протестированных линиях клеток. Анализы уничтожения проводили в соответствии со стандартными протоколами (Cao L-F et al. *Cytometry A*, 2010, vol. 77 6 (pg. 534-545). Вкратце, цитотоксичность оценивали через 24 часа после инкубации положительных по люциферазе CD19+ клеток-мишеней с различными концентрациями тафаситамаба в присутствии или отсутствии NK-клеток.

#### Пример 2

Было изучено, может ли тафаситамаб влиять на наблюдаемую активность CART19 в случае прямой конкуренции за связывание CD19 между тафаситамабом и CAR. Для первого тестирования такой конкуренции за связывание CD19+ линии клеток Nalm-6 или Jeko инкубировали с 2 или 0,5 мг/мл тафаситамаба для насыщения рецепторов. Последующий анализ методом проточной цитометрии с использованием антитела FMC63 (имеющего тот же связывающий CD19 домен, что и CART19) не смог обнаружить экспрессию CD19, что указывает на прямую конкуренцию за связывание между FMC63 и тафаситамабом (**Фиг. 2**). Чтобы исследовать любое потенциальное влияние такой конкуренции за связывание на эффекторные функции клеток CART19, тафаситамаб инкубировали с клетками-мишенями (CD19+ линии клеток Jeko, Ly7 или Nalm-6) в возрастающих концентрациях, а затем добавляли клетки CART19 при различных соотношениях эффектор:мишень (от 0,1:1 до 10:1), без других эффекторных клеток в культуру клеток. Присутствие тафаситамаба, то есть связывание с антигеном CD19, не влияло на важные эффекторные функции клеток CART, такие как антигенспецифическое уничтожение (**Фиг. 3**), дегрануляция (**Фиг. 4**), продукция цитокинов или антигенспецифическая пролиферация клеток CART19 (**Фиг. 5**).

Таким образом, данные демонстрируют, что клетки CART19 продолжают проявлять мощные антигенспецифические эффекторные функции, несмотря на присутствие тафаситамаба и его конкуренцию за связывание с CD19. Таким образом, нацеливание тафаситамаба на CD19 не нарушает активность Т-клеток направленного на CD19 химерного антигенного рецептора (CAR) *in vitro*.

### ***Пример 3***

В анализе клинического случая 58-летней пациентки, у которой изначально было 8-сантиметровое мезентериальное образование, обследование выявило ДВККЛ III стадии из В-клеток герминативного центра (GCB), возникающую из фолликулярной лимфомы, индекс пролиферации Ki-67 80% и гибрид IGH/BCL2. Пациент получил 6 циклов R-ЕРОСН с подобранной дозой. Несмотря на достижение полной ремиссии (ПР) на эту терапию первой линии, в течение двух лет у пациента развился рецидив заболевания. Впоследствии пациент получил химиотерапию ритуксимабом в сочетании с ифосфамидом, карбоплатином и этопозидом (RICE), на фоне которой была достигнута вторая ПР. Пациент отказался от проведения ASCT. Второй рецидив произошел примерно через два года. После удовлетворения критериям включения она была включена в исследование L-MIND и получала TАFA плюс LEN в течение 6 циклов (1 цикл=28 дней; TАFA 12 мг/кг внутривенно, еженедельно x 3 цикла, затем один раз в две недели; LEN 25 мг ежедневно в 1-21 дни каждого цикла). TАFA/LEN хорошо переносилась. Стабильное заболевание было достигнуто с помощью этой схемы исследования с последующим прогрессированием через 6 месяцев. Лечение четвертой линии состояло из ритуксимаба, гемцитабина, оксалиплатина (R-GEM-ОХ) в течение 4 циклов, на которые у пациента был частичный ответ. Вскоре после этого пациент получил терапию CAR Т, направленную против CD19 (аксикабтаген цилолейцел [YESCARTA®]) (Фиг. 6). Курс лечения осложнился синдромом высвобождения цитокинов 2 степени. Полный ответ был достигнут через месяц после лечения и сохраняется с тех пор. На сегодняшний день у пациента отсутствуют клинические признаки рецидива. Таким образом, устойчивая ремиссия достигается при терапии CAR-Т-клетками, направленной против CD19, несмотря на предшествующее лечение тафаситамабом у пациента с рецидивирующей и рефрактерной диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой (P/P-ДВККЛ).

Период полужизни тафаситамаба составляет примерно 16 дней, что позволяет предположить, что он выводится из организма до инфузии CAR Т-клеток через пять месяцев. Хотя биопсия не проводилась при прогрессировании после TАFA, предполагается, что потеря антигена CD19 не является причиной рецидива, поскольку пациент достиг устойчивой ремиссии с последующей терапией CAR-Т-клетками, направленной против CD19. Таким образом, прогрессирование заболевания после лечения моноклональным антителом к CD19 тафаситамабом может не исключать пациентов из терапии CAR-Т-клетками, направленной против CD19, несмотря на ранее направленное воздействие на тот же антиген.

### ***Пример 4***

Мышам NSG (мыши линии NOD-SCID Gamma, лабораторные мыши с иммунодефицитом) вводили  $1 \times 10^6$  положительных по люциферазе клеток JeKo-1 на -14 день. На -8 день опухолевую нагрузку оценивали с помощью биолюминесцентной визуализации (BLI), и мышей рандомизировали в группу тафаситамаба (10 мышей) и группу PBS (4 мыши). Группа тафаситамаба получала 10 мг/кг тафаситамаба 3 раза в неделю посредством в/б инъекции. На -1 день опухолевую нагрузку оценивали с помощью BLI, и мышей рандомизировали в группу продолжения или прекращения получения тафаситамаба. На 0 день все мыши из 3 групп получали  $2,5 \times 10^6$  клеток CART19 (в/в). Мыши из группы продолжения получения тафаситамаба продолжали получать лечение тафаситамабом в сочетании с клетками CART19. Для всех мышей еженедельно проводили BLI для контроля опухолевой нагрузки и отслеживали выживаемость мышей. Мышей умерщвляли

В группе продолжения получения тафаситамаба наблюдалась конкуренция за CD19, которая проявлялась более коротким периодом выживаемости ( $p=0,005$ , логарифмический ранговый критерий, продолжение получения в сравнении с прекращением получения или продолжением получения в сравнении с PBS). Однако в группе прекращения получения тафаситамаба у мышей наступила ремиссия и не было отмечено снижение выживаемости. В целом и в отношении общей выживаемости не было различий между группой PBS и группой прекращения получения тафаситамаба (логарифмический ранговый критерий) (Фиг. 7).

Кроме того, в группе продолжения получения тафаситамаба наблюдалась более высокая опухолевая нагрузка по сравнению с группой прекращения получения или контрольной группой PBS ( $****p < 0,0001$ , двусторонний дисперсионный анализ, продолжение лечения по сравнению с прекращением или продолжение лечения по сравнению с PBS). Различий между группой прекращения получения тафаситамаба и группой PBS не наблюдалось (н.з.- не значимо, двусторонний дисперсионный анализ, прекращение получения в сравнении с PBS) (Фиг. 8).

Таким образом, эти данные *in vivo* свидетельствуют о том, что терапия CAR-T-клетками, направленными против CD19, не ослабляется из-за предшествующего лечения тафаситамабом. Можно сделать вывод, что предшествующая терапия тафаситамабом не препятствует проведению терапии CAR-T клетками, направленной против CD19.

Однако эти данные также указывают на то, что в случае, если антитело к CD19 и CART к CD19 конкурируют за один и тот же или перекрывающийся эпитоп CD19, комбинированное параллельное лечение таким антителом к CD19 и терапией CAR-T-клетками, направленной против CD19, может отрицательно повлиять на эффективность таких видов терапии.

### **Варианты осуществления изобретения**

В одном варианте осуществления описан терапевтический агент, направленный против CD19, для применения в лечении злокачественного новообразования у пациента, причем пациента ранее лечили композицией, содержащей антитело к CD19, при этом

антитело содержит область HCDR1, включающую последовательность SYVMH (SEQ ID NO: 1), область HCDR2, включающую последовательность NPYNDG (SEQ ID NO: 2), область HCDR3, включающую последовательность GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), область LCDR1, включающую последовательность RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), область LCDR2, включающую последовательность RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), и область LCDR3, включающую последовательность MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6).

В одном аспекте описан терапевтический агент, направленный против CD19, для применения в лечении злокачественного новообразования у пациента, причем у пациента имеется рефрактерность или рецидив после предыдущего лечения, при этом предыдущее лечение включает антитело к CD19, содержащее область HCDR1, включающую последовательность SYVMH (SEQ ID NO: 1), область HCDR2, включающую последовательность NPYNDG (SEQ ID NO: 2), область HCDR3, включающую последовательность GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), область LCDR1, включающую последовательность RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), область LCDR2, включающую последовательность RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), и область LCDR3, включающую последовательность MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6).

В еще одном варианте осуществления описан терапевтический агент, направленный против CD19, для применения в лечении злокачественного новообразования у пациента, причем у пациента имеется рефрактерность или рецидив после предыдущего лечения, при этом предыдущее лечение включает антитело к CD19, содержащее вариабельную область тяжелой цепи, включающую последовательность

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINP  
YNDGTTYNEKFKQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDAMYYCARGTYYYYGTRVFDYW  
GQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 7), и/или содержащее вариабельную область легкой цепи с последовательностью

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYR  
MSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK (SEQ ID NO: 8)

В одном варианте осуществления описан терапевтический агент, направленный против CD19, для применения в лечении злокачественного новообразования у пациента, причем у пациента имеется рефрактерность или рецидив после предыдущего лечения, при этом предыдущее лечение включает антитело к CD19, при этом указанное антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи и/или вариабельную область легкой цепи с по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности с вариабельной областью тяжелой цепи SEQ ID NO: 7 и/или с вариабельной областью легкой цепи SEQ ID NO: 8.

В предпочтительном варианте осуществления описан терапевтический агент, направленный против CD19, для применения в лечении злокачественного

новообразования у пациента, причем у пациента имеется рефрактерность или рецидив после предыдущего лечения, при этом предыдущее лечение включает антитело к CD19, при этом указанное антитело содержит тяжелую цепь SEQ ID NO: 11 и легкую цепь SEQ ID NO: 12.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления описан терапевтический агент, направленный против CD19, для применения в лечении злокачественного новообразования у пациента, при этом у пациента имеется рефрактерность или рецидив после предыдущего лечения, при этом предыдущее лечение включало антитело к CD19 тафаситамаб.

В еще одном варианте осуществления описан терапевтический агент, направленный против CD19, для применения в лечении злокачественного новообразования у пациента, причем у пациента имеется рефрактерность или рецидив после предыдущего лечения, при этом предыдущее лечение включает антитело к CD19, которое конкурирует с терапевтическим агентом, направленным против CD19, за связывание с CD19 человека.

В других вариантах осуществления описан терапевтический агент, направленный против CD19, для применения в лечении злокачественного новообразования у пациента, при этом у пациента имеется рефрактерность или рецидив после предыдущего лечения, при этом предыдущее лечение включало антитело к CD19, и при этом терапевтический агент, направленный против CD19, выбран из группы, состоящей из антитела, конъюгата антитело-лекарственное средство, биспецифического агента, альтернативного каркасного белка или Т-клетки с химерным антигенным рецептором (CAR).

В предпочтительном варианте осуществления описан терапевтический агент, направленный против CD19, для применения в лечении злокачественного новообразования у пациента, при этом у пациента имеется рефрактерность или рецидив после предыдущего лечения, включающего антитело к CD19, представляет собой Т-клетку с химерным антигенным рецептором (CAR). В определенных вариантах осуществления CAR-Т-клетка предпочтительно представляет собой одну из или комбинацию двух или более из аксикабтагена цилолейцела (KTE-C19, Axi-cel, YESCARTA®) и/или тисагенлеклейсела (CTL019, KYMRIAH®), лизокабтагена маралейцела или их комбинацию (JCAR017, клинические исследования: например, NCT02631044, NCT03310619) или UCART19 (S 68587, NCT02808442). В другом аспекте CAR-Т-клетка представляет собой одну из или комбинацию двух или более из CAR-Т-клеточных конструкций, известных как KITE037, велгеналейцел, ICTCAR-003, IM-19, CTX-110, SSCAR-010, ICTCAR-011.

В других вариантах осуществления терапевтический агент направлен против маркера линии дифференцировки В-клеток для применения в лечении злокачественного новообразования у пациента, при этом у пациента имеется рефрактерность или рецидив после предыдущего лечения, при этом предыдущее лечение включало антитело к CD19. Предпочтительно терапевтический агент направлен против CD19 и/или CD20 для

применения в лечении злокачественного новообразования у пациента, при этом у пациента имеется рефрактерность или рецидив после предыдущего лечения, при этом предыдущее лечение включало антитело к CD19 тафаситамаб.

В еще одном варианте осуществления CAR-T-клетка направлена против CD19 и/или CD20 для применения в лечении злокачественного новообразования у пациента, при этом у пациента имеется рефрактерность или рецидив после предыдущего лечения, при этом предыдущее лечение включало антитело к CD19 тафаситамаб.

В предпочтительных вариантах осуществления указанный терапевтический агент предназначен для применения в фармацевтической композиции. В других вариантах осуществления терапевтический агент содержится в фармацевтической композиции.

В одном аспекте описан терапевтический агент, направленный против CD19, для применения в лечении злокачественного новообразования у пациента, при этом у пациента имеется рефрактерность или рецидив после предыдущего лечения, предыдущее лечение включало антитело к CD19 и при этом злокачественное новообразование представляет собой гемобластоз. В некоторых вариантах осуществления гемобластоз выбран из неходжкинской В-клеточной лимфомы, например, фолликулярной лимфомы (ФЛ), мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (МЛЛ), лимфомы Беркитта и диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (ДВККЛ), макроглобулинемии Вальденстрема, лейкоза, например, хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) или острого миелоидного лейкоза (ОМЛ). В предпочтительном варианте осуществления гемобластоз представляет собой ДВККЛ. В других вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рецидивирующее или рефрактерное (P/P) злокачественное новообразование, предпочтительно рецидивирующий или рефрактерный гемобластоз. P/P гемобластоз выбран из P/P неходжкинской В-клеточной лимфомы, например, P/P фолликулярной лимфомы (ФЛ), P/P мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (МЛЛ), P/P лимфомы Беркитта и P/P диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (ДВККЛ), P/P макроглобулинемии Вальденстрема, P/P лейкоза, например, P/P хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), P/P острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) или P/P острого миелоидного лейкоза (ОМЛ). В предпочтительном варианте осуществления P/P гемобластоз представляет собой рецидивирующую или рефрактерную (P/P) диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (ДВККЛ).

В конкретном варианте осуществления описана CAR-T-клетка, направленная против CD19, для применения в лечении P/P ДВККЛ у пациента, при этом у пациента имеется рефрактерность или рецидив после предыдущего лечения, при этом предыдущее лечение включало антитело к CD19, предпочтительно антитело, содержащее

область HCDR1, включающую последовательность SYVMH (SEQ ID NO: 1), область HCDR2, включающую последовательность NPYNDG (SEQ ID NO: 2), область HCDR3, включающую последовательность GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), область LCDR1, включающую последовательность RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4),

область LCDR2, включающую последовательность RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), и область LCDR3, включающую последовательность MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6), или

вариабельную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 7 и вариабельную область легкой цепи SEQ ID NO: 8, или

тяжелую цепь SEQ ID NO: 11 и легкую цепь SEQ ID NO: 12, или тафаситамаб.

В конкретном варианте осуществления описана CAR-T-клетка, направленная против CD19, для применения в лечении P/P ДВККЛ у пациента, при этом у пациента имеется рефрактерность или рецидив после предыдущего лечения, при этом предыдущее лечение включало комбинацию тафаситамаба и леналидомида.

В другом варианте осуществления описана CAR-T-клетка, направленная против CD19, для применения в лечении P/P ДВККЛ у пациента, при этом у пациента имеется рефрактерность или рецидив после предыдущего лечения, при этом предыдущее лечение включало комбинацию тафаситамаба и бендамустина.

В одном аспекте в данном документе описано антитело к CD19 для применения в лечении злокачественного новообразования у пациента, при этом указанного пациента после такого лечения антителом к CD19 лечат CAR-T-клеткой, направленной против CD19, и при этом антитело к CD19 содержит область HCDR1, включающую последовательность SYVMH (SEQ ID NO: 1), область HCDR2, включающую последовательность NPYNDG (SEQ ID NO: 2), область HCDR3, включающую последовательность GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), область LCDR1, включающую последовательность RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), область LCDR2, включающую последовательность RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), и область LCDR3, включающую последовательность MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6).

В одном аспекте в данном документе описано антитело к CD19 для применения в лечении злокачественного новообразования у пациента, причем указанного пациента после такого лечения антителом к CD19 лечат CAR-T-клеткой, направленной против CD19, и при этом антитело к CD19 содержит вариабельную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 7 и вариабельную область легкой цепи SEQ ID NO: 8.

В одном аспекте в данном документе описано антитело к CD19 для применения в лечении злокачественного новообразования у пациента, при этом указанного пациента после такого лечения антителом к CD19 лечат CAR-T-клеткой, направленной против CD19, и при этом антитело к CD19 содержит тяжелую цепь SEQ ID NO: 11 и легкую цепь SEQ ID NO: 12.

В конкретном аспекте в данном документе описано антитело к CD19 для применения в лечении злокачественного новообразования у пациента, причем указанного пациента после такого лечения антителом к CD19 лечат CAR-T-клеткой, направленной против CD19, и при этом антитело к CD19 включает тафаситамаб.

В одном аспекте в данном документе описано антитело к CD19 для применения в лечении злокачественного новообразования у пациента, при этом у указанного пациента

после такого лечения антителом к CD19 имеется рефрактерность или рецидив, и его лечат CAR-T-клеткой, направленной против CD19, и при этом антитело к CD19 содержит область HCDR1, включающую последовательность SYVMH (SEQ ID NO: 1), область HCDR2, включающую последовательность NPYNDG (SEQ ID NO: 2), область HCDR3, включающую последовательность GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), область LCDR1, включающую последовательность RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), область LCDR2, включающую последовательность RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), и область LCDR3, включающую последовательность MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6).

В одном аспекте в данном документе описано антитело к CD19 для применения при лечении злокачественного новообразования у пациента, при этом у указанного пациента после такого лечения антителом к CD19 имеется рефрактерность или рецидив, и его лечат CAR-T-клеткой, направленной против CD19, и при этом антитело к CD19 содержит вариабельную тяжелую цепь SEQ ID NO: 7 и вариабельную область легкой цепи SEQ ID NO: 8.

В одном аспекте в данном документе описано антитело к CD19 для применения в лечении злокачественного новообразования у пациента, причем у указанного пациента после такого лечения антителом к CD19 имеется рефрактерность или рецидив и его лечат CAR-T клеткой, направленной против CD19, и при этом антитело к CD19 содержит тяжелую цепь SEQ ID NO: 11 и легкую цепь SEQ ID NO: 12.

В конкретном аспекте в данном документе описано антитело к CD19 для применения в лечении злокачественного новообразования у пациента, при этом у указанного пациента после такого лечения антителом к CD19 имеется рефрактерность или рецидив, и его лечат CAR-T-клеткой, направленной против CD19, и при этом антитело к CD19 включает тафаситамаб.

В одном аспекте в данном документе описано антитело к CD19 для применения в лечении злокачественного новообразования у пациента, при этом у указанного пациента после такого лечения антителом к CD19 в комбинации с леналидомидом или бендамустином имеется рефрактерность или рецидив, и его лечат CAR-T-клеткой, направленной против CD19, и при этом антитело к CD19 содержит область HCDR1, включающую последовательность SYVMH (SEQ ID NO: 1), область HCDR2, включающую последовательность NPYNDG (SEQ ID NO: 2), область HCDR3, включающую последовательность GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), область LCDR1, включающую последовательность RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), область LCDR2, включающую последовательность RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), и область LCDR3, включающую последовательность MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6).

В одном аспекте в данном документе описано антитело к CD19 для применения при лечении злокачественного новообразования у пациента, при этом у указанного пациента после такого лечения антителом к CD19 в комбинации с леналидомидом или бендамустином имеется рефрактерность или рецидив, и его лечат CAR-T-клеткой, направленной против CD19, и при этом антитело к CD19 содержит вариабельную

тяжелую цепь SEQ ID NO: 7 и переменную область легкой цепи SEQ ID NO: 8.

В одном аспекте в данном документе описано антитело к CD19 для применения в лечении злокачественного новообразования у пациента, причем у указанного пациента после такого лечения антителом к CD19 в комбинации с леналидомидом или бендамустином имеется рефрактерность или рецидив и его лечат CAR-T клеткой, направленной против CD19, и при этом антитело к CD19 содержит тяжелую цепь SEQ ID NO: 11 и легкую цепь SEQ ID NO: 12.

В конкретном аспекте в данном документе описано антитело к CD19 для применения в лечении злокачественного новообразования у пациента, при этом у указанного пациента после такого лечения антителом к CD19 в комбинации с леналидомидом или бендамустином имеется рефрактерность или рецидив, и его лечат CAR-T-клеткой, направленной против CD19, и при этом антитело к CD19 включает тафаситамаб.

В одном аспекте в данном документе описано антитело к CD19 для применения в лечении злокачественного новообразования у пациента, причем у указанного пациента после такого лечения антителом к CD19 имеется рефрактерность или рецидив и его лечат CAR-T клеткой, направленной против CD19, и при этом антитело к CD19 содержит область HCDR1, включающую последовательность SYVMH (SEQ ID NO: 1), область HCDR2, включающую последовательность NPYNDG (SEQ ID NO: 2), область HCDR3, включающую последовательность GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), область LCDR1, включающую последовательность RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), область LCDR2, включающую последовательность RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), и область LCDR3, включающую последовательность MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6), и при этом CAR-T-клетка, направленная против CD19, включает одну из или комбинацию двух или более из аксикабтагена цилолейцела (YESCARTA®) и/или тисагенлеклейсела (KYMRIA®), лизокабтагена маралейцела (JCAR017) или UCART19 (S 68587).

В одном аспекте в данном документе описано антитело к CD19 для применения в лечении злокачественного новообразования у пациента, при этом у указанного пациента после такого лечения антителом к CD19 имеется рефрактерность или рецидив, и его лечат CAR-T-клеткой, направленной против CD19, и при этом антитело к CD19 содержит переменную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 7 и переменную область легкой цепи SEQ ID NO: 8, и при этом CAR-T-клетка, направленная против CD19, включает одну из или комбинацию двух или более из аксикабтагена цилолейцела (YESCARTA®) и/или тисагенлеклейсела (KYMRIA®), лизокабтагена маралейцела (JCAR017) или UCART19 (S 68587).

В одном аспекте в данном документе описано антитело к CD19 для применения в лечении злокачественного новообразования у пациента, причем у указанного пациента после такого лечения антителом к CD19 имеется рефрактерность или рецидив и его лечат CAR-T клеткой, направленной против CD19, и при этом антитело к CD19 содержит тяжелую цепь SEQ ID NO: 11 и легкую цепь SEQ ID NO: 12, и при этом CAR-T-клетка,

направленная против CD19, включает одну из или комбинацию двух или более из аксикабтагена цилолейцела (YESCARTA®) и/или тисагенлеклейсела (KYMRIAH®), лизокабтагена маралейцела (JCAR017) или UCART19 (S 68587).

В конкретном аспекте в данном документе описано антитело к CD19 для применения в лечении злокачественного новообразования у пациента, при этом у указанного пациента после такого лечения антителом к CD19 имеется рефрактерность или рецидив, и его лечат CAR-T-клеткой, направленной против CD19, и при этом антитело к CD19 включает тафаситамаб, и при этом CAR-T-клетка, направленная против CD19, включает одну из или комбинацию двух или более из аксикабтагена цилолейцела (YESCARTA®) и/или тисагенлеклейсела (KYMRIAH®), лизокабтагена маралейцела (JCAR017) или UCART19 (S 68587).

В других аспектах CAR-T-клетка представляет собой одну из или комбинацию двух или более из CAR-T-клеточных конструкций, известных как KITE037, велгеналейцел, ICTCAR-003, IM-19, CTX-110, SSCAR-010, ICTCAR-011

В другом аспекте описана ступенчатая терапевтическая комбинация, содержащая антитело к CD19 и T-клетку с химерным антигенным рецептором (CAR), направленную против агента CD19, для применения в лечении злокачественного новообразования.

В определенном аспекте описана ступенчатая терапевтическая комбинация, содержащая антитело к CD19 и CAR-T-клетку, направленную против CD19, для применения в лечении злокачественного новообразования, при этом антитело к CD19 вводят пациенту со злокачественным новообразованием и при этом после у указанного пациента имеется рецидив или рефрактерность, причем указанному пациенту вводят CAR-T-клетки, направленные против CD19.

В еще одном аспекте описана ступенчатая терапевтическая комбинация, содержащая антитело к CD19 и CAR-T-клетку, направленную против CD19, для применения в лечении злокачественного новообразования, при этом антитело к CD19 вводят пациенту со злокачественным новообразованием и при этом после у указанного пациента имеется рецидив или рефрактерность, причем указанному пациенту вводят CAR-T-клетки, направленные против CD19, и при этом антитело к CD19 вводят по меньшей мере раз в две недели.

В еще одном аспекте описана ступенчатая терапевтическая комбинация, содержащая антитело к CD19 и CAR-T-клетку, направленную против CD19, для применения в лечении злокачественного новообразования, причем антитело к CD19 вводят пациенту со злокачественным новообразованием и при этом после у указанного пациента имеется рецидив или рефрактерность, пациенту вводят CAR-T-клетку, направленную против CD19, и при этом антитело к CD19 вводят в комбинации с одним или более дополнительными фармацевтическими агентами.

В еще одном аспекте описана ступенчатая терапевтическая комбинация, содержащая антитело к CD19 и CAR-T-клетку, направленную против CD19, для применения в лечении злокачественного новообразования, при этом антитело к CD19

вводят пациенту со злокачественным новообразованием по меньшей мере раз в две недели и при этом после у указанного пациента имеется рецидив или рефрактерность, причем пациенту вводят CAR-T-клетку, направленную против CD19, и при этом антитело к CD19 вводят в комбинации с одним или более дополнительными фармацевтическими агентами.

В одном аспекте описана ступенчатая терапевтическая комбинация, содержащая антитело к CD19 и CAR-T-клетку, направленную против CD19, для применения в лечении злокачественного новообразования, при этом антитело к CD19 вводят пациенту со злокачественным новообразованием и при этом после у указанного пациента имеется рецидив или рефрактерность, причем пациенту вводят CAR-T-клетку, направленную против CD19, и при этом антитело к CD19 вводят в комбинации с одним или более дополнительными фармацевтическими агентами, причем указанный фармацевтический агент представляет собой биологический или химиотерапевтический агент или его фармацевтически приемлемую соль.

В дополнительном аспекте описана ступенчатая терапевтическая комбинация, содержащая антитело к CD19 и CAR-T-клетку, направленную против CD19, для применения в лечении злокачественного новообразования, при этом антитело к CD19 вводят пациенту со злокачественным новообразованием и при этом после у указанного пациента имеется рецидив или рефрактерность, причем указанному пациенту вводят CAR-T-клетки, направленные против CD19, и при этом антитело к CD19 вводят в комбинации с одним или более дополнительными фармацевтическими агентами, причем указанный фармацевтический агент представляет собой терапевтическое антитело или фрагмент антитела, азотистый иприт, аналог пурина, аналог талидомида, ингибитор фосфоинозитид-3-киназы, ингибитор BCL-2, ингибитор тирозинкиназы Брутона (BTK) или их фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном аспекте раскрыта ступенчатая терапевтическая комбинация, содержащая антитело к CD19 и CAR-T-клетку, направленную против CD19, для применения при лечении злокачественного новообразования, причем антитело к CD19 вводят пациенту со злокачественным новообразованием и после у указанного пациента имеется рецидив или рефрактерность, при этом пациенту вводят CAR-T-клетку, направленную против CD19, и при этом антитело к CD19 вводят в комбинации с одним или более дополнительными фармацевтическими агентами, причем фармацевтический агент выбран из группы ритуксимаба, R-CHOP, циклофосфида, хлорамбуцила, урамастина, ифосфида, мелфалана, бендамустина, меркаптопурина, азатиоприна, тиогуанина, флударабина, талидомида, леналидомида, помалидомида, иделалисиба, дувелисиба, копанлисиба, ибрутиниба, венетоклакса или их фармацевтически приемлемой соли.

В предпочтительном аспекте описана ступенчатая терапевтическая комбинация, содержащая антитело к CD19 и CAR-T-клетку, направленную против CD19, для применения в лечении злокачественного новообразования, при этом антитело к CD19 вводят пациенту со злокачественным новообразованием и при этом после у указанного

пациента имеется рецидив или рефрактерность, причем пациенту вводят CAR-T-клетку, направленную против CD19, и при этом антитело к CD19 вводят в комбинации с одним или более дополнительными фармацевтическими агентами, причем фармацевтический агент представляет собой леналидомид или его фармацевтически приемлемую соль.

В конкретном аспекте описана ступенчатая терапевтическая комбинация, содержащая антитело к CD19 и CAR-T-клетку, направленную против CD19, для применения в лечении злокачественного новообразования, причем антитело к CD19 вводят пациенту со злокачественным новообразованием и при этом после у указанного пациента имеется рецидив или рефрактерность, при этом указанному пациенту вводят CAR-T-клетку, направленную против CD19, и при этом антитело к CD19 вводят в комбинации с леналидомидом или его фармацевтически приемлемой солью, и при этом вводят указанное антитело к CD19 по меньшей мере раз в две недели в количестве 12 мг/кг на дозу, и при этом леналидомид вводят ежедневно в количестве 25 мг.

В определенном аспекте описана ступенчатая терапевтическая комбинация, содержащая антитело к CD19 и CAR-T-клетку, направленную против CD19, для применения в лечении злокачественного новообразования, причем антитело к CD19 вводят пациенту со злокачественным новообразованием и при этом после у указанного пациента имеется рецидив или рефрактерность, причем пациенту вводят T-клетки с химерным антигенным рецептором (CAR), направленные против CD19, при этом антитело к CD19 вводят в комбинации с леналидомидом или его фармацевтически приемлемой солью, и при этом указанное антитело к CD19 вводят по меньшей мере раз в две недели в количестве 12 мг/кг на дозу, и при этом леналидомид вводят ежедневно в количестве 25 мг, и при этом указанное антитело к CD19 вводят по схеме до 12 циклов, при этом с 1 по 3 цикл указанное антитело к CD19 вводят еженедельно, а с 4 цикла и далее указанное антитело к CD19 вводят каждые 14 дней, и при этом леналидомид вводят ежедневно.

В предпочтительных аспектах описанных в данном документе ступенчатых терапевтических комбинаций, содержащих антитело к CD19 и CAR-T-клетку, направленную против CD19, для применения в лечении злокачественного новообразования, антитело к CD19 содержит область HCDR1, включающую последовательность SYVMH (SEQ ID NO: 1), область HCDR2, включающую последовательность NPYNDG (SEQ ID NO: 2), область HCDR3, включающую последовательность GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), область LCDR1, включающую последовательность RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), область LCDR2, включающую последовательность RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), и область LCDR3, включающую последовательность MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6).

В других аспектах описанных в данном документе ступенчатых терапевтических комбинаций, содержащих антитело к CD19 и CAR-T-клетку, направленную против CD19, для применения в лечении злокачественного новообразования, антитело к CD19 содержит варибельную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 7, и варибельную область легкой цепи

SEQ ID NO: 8. В конкретных аспектах описанные в данном документе последовательные терапевтические комбинации содержат антитело к CD19 и CAR-T-клетку, направленную против CD19, для применения в лечении злокачественного новообразования, антитело к CD19, содержащее тяжелую цепь SEQ ID NO: 11 и легкую цепь SEQ ID NO: 12. В некоторых аспектах описанные в данном документе ступенчатые терапевтические комбинации содержат тафаситамаб и CAR-T-клетку, направленную против CD19, для применения в лечении злокачественного новообразования.

В предпочтительных аспектах описанных в данном документе ступенчатых терапевтических комбинаций, содержащих антитело к CD19 и CAR-T-клетку, направленную против CD19, для применения в лечении злокачественного новообразования, при этом указанное антитело к CD19 содержит

область HCDR1, включающую последовательность SYVMH (SEQ ID NO: 1), область HCDR2, включающую последовательность NPYNDG (SEQ ID NO: 2), область HCDR3, включающую последовательность GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), область LCDR1, включающую последовательность RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), область LCDR2, включающую последовательность RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), и область LCDR3, включающую последовательность MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6), или

вариабельную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 7 и вариабельную область легкой цепи SEQ ID NO: 8, или

тяжелую цепь SEQ ID NO: 11 и легкую цепь SEQ ID NO: 12, или

тафаситамаб,

и CAR-T-клетка, направленная против CD19, включает одну из или комбинацию двух или более из аксикабтагена цилолейцела (KTE-C19, Axi-cel, YESCARTA®) и/или тисагенлеклейсела (CTL019, KYMRIA®), лизокабтагена маралейцела (JCAR017) или UCART19 (S 68587). В другом аспекте CAR-T-клетка представляет собой одну из или комбинацию двух или более из CAR-T-клеточных конструкций, известных как KITE037, велгеналейцел, ICTCAR-003, IM-19, CTX-110, SSCAR-010, ICTCAR-011.

В предпочтительных аспектах описанных в данном документе ступенчатых терапевтических комбинаций, содержащих антитело к CD19 и CAR-T-клетку, направленную против CD19, для применения в лечении злокачественного новообразования, указанное злокачественное новообразование представляет собой гемобластоз, выбранный из неходжкинской В-клеточной лимфомы, например, фолликулярной лимфомы (ФЛ), малоклеточной лимфоцитарной лимфомы (МЛЛ), лимфомы Беркитта и диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (ДВККЛ), макроглобулинемии Вальденстрема, лейкоза, например, хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) или острого миелоидного лейкоза (ОМЛ). В предпочтительном варианте осуществления гемобластоз представляет собой ДВККЛ. В других вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рецидивирующее или рефрактерное (Р/Р) злокачественное новообразование, предпочтительно рецидивирующий или рефрактерный гемобластоз. Р/Р

гемобластоз выбран из Р/Р неходжкинской В-клеточной лимфомы, например, Р/Р фолликулярной лимфомы (ФЛ), Р/Р мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (МЛЛ), Р/Р лимфомы Беркитта и Р/Р диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (ДВККЛ), Р/Р макроглобулинемии Вальденстрема, Р/Р лейкоза, например, Р/Р хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), Р/Р острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) или Р/Р острого миелоидного лейкоза (ОМЛ). В предпочтительном варианте осуществления Р/Р гемобластоз представляет собой рецидивирующую или рефрактерную (Р/Р) диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (ДВККЛ).

В одном предпочтительном аспекте ступенчатая терапевтическая комбинация содержит тафаситамаб и CAR-T-клетки аксикабтаген цилолейцел (YESCARTA®) для применения в лечении ДВККЛ у пациента, при этом у пациента наблюдается рефрактерность или рецидив после предыдущего лечения.

В одном предпочтительном аспекте ступенчатая терапевтическая комбинация содержит тафаситамаб и CAR-T-клетки аксикабтаген цилолейцел (YESCARTA®) для применения при лечении ДВККЛ у пациента, при этом у пациента имеется рефрактерность или рецидив после предыдущего лечения, при этом предыдущее лечение включало тафаситамаб.

В другом варианте осуществления описано антитело к CD19 для применения в лечении злокачественного новообразования у пациента, при этом пациент ранее получал лечение композицией, содержащей терапевтический агент, направленный против CD19. В определенном варианте осуществления описано антитело к CD19 для применения в лечении злокачественного новообразования у пациента, при этом пациент ранее получал лечение композицией, содержащей CAR-T-клетку, направленную против CD19.

В предпочтительном варианте осуществления описано антитело к CD19, содержащее область HCDR1, включающую последовательность SYVMH (SEQ ID NO: 1), область HCDR2, включающую последовательность NPYNDG (SEQ ID NO: 2), область HCDR3, включающую последовательность GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), область LCDR1, включающую последовательность RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), область LCDR2, включающую последовательность RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), и область LCDR3, включающую последовательность MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6), для применения в лечении злокачественного новообразования у пациента, при этом у пациента имеется рефрактерность или рецидив после предыдущего лечения, при этом предыдущее лечение включало CAR-T-клетку, направленную против CD19.

В еще одном варианте осуществления описано антитело к CD19, содержащее переменную область тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 7, и/или переменную область легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 8, для применения в лечении злокачественного новообразования у пациента, при этом у пациента имеется рефрактерность или рецидив после предыдущего лечения, при этом предыдущее лечение включало CAR-T-клетку, направленную против CD19.

В одном варианте осуществления описано антитело к CD19, содержащее

вариабельную область тяжелой цепи и/или вариабельную область легкой цепи с по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности с вариабельной областью тяжелой цепи SEQ ID NO: 7 и/или с вариабельной областью легкой цепи SEQ ID NO: 8, для применения в лечении злокачественного новообразования у пациента, причем у пациента имеется рефрактерность или рецидив после предыдущего лечения, при этом предыдущее лечение включало CAR-T-клетку, направленную против CD19.

В определенном варианте осуществления описано антитело к CD19, содержащее тяжелую цепь SEQ ID NO: 11 и легкую цепь SEQ ID NO: 12, для применения в лечении злокачественного новообразования у пациента, причем у пациента имеется рефрактерность или рецидив после предыдущего лечения, при этом предыдущее лечение включало CAR-T-клетку, направленную против CD19.

В конкретном варианте осуществления описано антитело к CD19, содержащее тафаситамаб, для применения в лечении злокачественного новообразования у пациента, причем у пациента имеется рефрактерность или рецидив после предыдущего лечения, при этом предыдущее лечение включало CAR-T-клетку, направленную против CD19.

В другом варианте осуществления описано антитело к CD19 для применения в лечении злокачественного новообразования у пациента, причем у пациента имеется рефрактерность или рецидив после предыдущего лечения, при этом предыдущее лечение включало T-клетки с CAR к CD19, химерный антигенный рецептор которых конкурирует с антителом к CD19 за связывание с CD19 человека.

В других вариантах осуществления описано антитело к CD19 для применения в лечении злокачественного новообразования у пациента, причем у пациента имеется рефрактерность или рецидив после предыдущего лечения, при этом предыдущее лечение включало терапевтический агент против CD19, и при этом терапевтический агент, выбранный из группы, состоящей из антитела, конъюгата антитело-лекарственное средство, биспецифического агента, альтернативного каркасного белка или CAR-T-клеток.

В предпочтительном варианте осуществления описано антитело к CD19 для применения в лечении злокачественного новообразования у пациента, причем у пациента имеется рефрактерность или рецидив после предыдущего лечения, включающего T-клетку с CAR к CD19, и при этом антитело к CD19 включает тафаситамаб. В определенных вариантах осуществления CAR-T-клетка предпочтительно представляет собой одну из или комбинацию двух или более из аксикабтагена цилолейцела (KTE-C19, Axi-cel, YESCARTA®) и/или тисагенлеклейсела (CTL019, KYMRIAH®), лизокабтагена маралейцела (JCAR017, клинические исследования: например, NCT02631044, NCT03310619) или UCART19. В другом варианте осуществления CAR-T-клетка представляет собой одну из или комбинацию двух или более из CAR-T-клеточных

конструкций, известных как KITE037, велгеналейцел, ICTCAR-003, IM-19, CTX-110, SSCAR-010, ICTCAR-011.

В других вариантах осуществления антитело направлено против маркера линии дифференцировки В-клеток для применения в лечении злокачественного новообразования у пациента, при этом у пациента имеется рефрактерность или рецидив после предыдущего лечения, при этом предыдущее лечение включало терапевтический агент к CD19.

В другом варианте осуществления антитело направлено против CD19 и/или CD20 для применения в лечении злокачественного новообразования у пациента, при этом у пациента имеется рефрактерность или рецидив после предыдущего лечения, причем предыдущее лечение включало терапевтический агент к CD19.

В других вариантах осуществления антитело направлено против маркера линии дифференцировки В-клеток для применения в лечении злокачественного новообразования у пациента, при этом у пациента имеется рефрактерность или рецидив после предыдущего лечения, причем предыдущее лечение включало CAR-T-клетки, направленные против CD19.

В другом варианте осуществления антитело направлено против CD19 и/или CD20 для применения в лечении злокачественного новообразования у пациента, при этом у пациента имеется рефрактерность или рецидив после предыдущего лечения, причем предыдущее лечение включало CAR-T-клетки, направленные против CD19.

В предпочтительных аспектах указанное антитело, направленное против маркера линии дифференцировки В-клеток (например, CD19 и/или CD20), предназначено для применения в фармацевтической композиции. В других аспектах указанное антитело, направленное против маркера линии дифференцировки В-клеток (например, CD19 и/или CD20), содержится в фармацевтической композиции.

В одном варианте осуществления описано антитело к CD19 для применения в лечении злокачественного новообразования у пациента, при этом пациент ранее получал лечение композицией, содержащей CAR-T-клетки, направленные против CD19, и при этом злокачественное новообразование представляет собой гемобластоз. В некоторых вариантах осуществления гемобластоз выбран из неходжкинской В-клеточной лимфомы, например, фолликулярной лимфомы (ФЛ), мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (МЛЛ), лимфомы Беркитта и диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (ДВККЛ), макроглобулинемии Вальденстрема, лейкоза, например, хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) или острого миелоидного лейкоза (ОМЛ). В предпочтительном варианте осуществления гемобластоз представляет собой ДВККЛ. В других вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рецидивирующее или рефрактерное (Р/Р) злокачественное новообразование, предпочтительно рецидивирующий или рефрактерный гемобластоз. Р/Р гемобластоз выбран из Р/Р неходжкинской В-клеточной лимфомы, например, Р/Р фолликулярной лимфомы (ФЛ), Р/Р мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (МЛЛ), Р/Р лимфомы Беркитта и Р/Р диффузной крупноклеточной В-клеточной

лимфомы (ДВККЛ), Р/Р макроглобулинемии Вальденстрема, Р/Р лейкоза, например, Р/Р хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), Р/Р острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) или Р/Р острого миелоидного лейкоза (ОМЛ). В предпочтительном варианте осуществления Р/Р гемобластоз представляет собой рецидивирующую или рефрактерную (Р/Р) диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (ДВККЛ).

В конкретном варианте осуществления описано антитело к CD19 для применения в лечении Р/Р ДВККЛ у пациента, при этом у пациента имеется рефрактерность или рецидив после предыдущего лечения, при этом предыдущее лечение включало CAR-T-клетки, направленные против CD19, при этом антитело к CD19 содержит

область HCDR1, включающую последовательность SYVMH (SEQ ID NO: 1), область HCDR2, включающую последовательность NPYNDG (SEQ ID NO: 2), область HCDR3, включающую последовательность GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), область LCDR1, включающую последовательность RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), область LCDR2, включающую последовательность RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), и область LCDR3, включающую последовательность MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6), или

вариабельную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 7 и вариабельную область легкой цепи SEQ ID NO: 8, или

тяжелую цепь SEQ ID NO: 11 и легкую цепь SEQ ID NO: 12, или тафаситамаб.

В конкретном варианте осуществления описан тафаситамаб в комбинации с леналидомидом для применения в лечении Р/Р ДВККЛ у пациента, при этом у пациента имеется рефрактерность или рецидив после предыдущего лечения, при этом предыдущее лечение включало CAR-T-клетки, направленные против CD19.

В другом варианте осуществления описан тафаситамаб в комбинации с бендамустином для применения в лечении Р/Р ДВККЛ у пациента, при этом у пациента имеется рефрактерность или рецидив после предыдущего лечения, при этом предыдущее лечение включало CAR-T-клетки, направленные против CD19.

#### Способ лечения

В одном варианте осуществления описан способ лечения злокачественного новообразования у пациента с помощью CAR-T-клеток, направленных против CD19, при этом у пациента имеется рефрактерность или рецидив после предыдущего лечения, при этом предыдущее лечение включало антитело к CD19.

В одном варианте осуществления описан способ лечения злокачественного новообразования у пациента с помощью фармацевтической композиции, содержащей CAR-T-клетки, направленные против CD19, при этом у пациента имеется рефрактерность или рецидив после предыдущего лечения, при этом предыдущее лечение включало антитело к CD19.

В одном варианте осуществления описан способ лечения злокачественного новообразования у пациента с помощью фармацевтической композиции, содержащей CAR-T-клетки, направленные против CD19, в лечении второй, третьей, четвертой или

любой другой мульти-линии, причем у пациента имеется рефрактерность или рецидив после предыдущей линии терапии, при этом предыдущая линия включала антитело к CD19.

В еще одном варианте осуществления описан способ лечения злокачественного новообразования у пациента с помощью фармацевтической композиции, содержащей CAR-T-клетки, направленные против CD19, в лечении второй, третьей, четвертой или любой другой мульти-линии, при этом пациент получал в течение по меньшей мере одной из предыдущих линий(-и) лечения фармацевтическую композицию, содержащую антитело к CD19.

В еще одном варианте осуществления описан способ лечения злокачественного новообразования у пациента с помощью фармацевтической композиции, содержащей CAR-T-клетки, направленные против CD19, в лечении второй, третьей, четвертой или любой другой мульти-линии, при этом пациент получал в течение по меньшей мере одной из предыдущих линий(-и) лечения фармацевтическую композицию, содержащую антитело к CD19, и при этом у пациента имеется рефрактерность или рецидив после по меньшей мере одной из предыдущих линий(-и) лечения.

В еще одном варианте осуществления описан способ лечения гемобластоза у пациента с помощью фармацевтической композиции, содержащей CAR-T-клетки, направленные против CD19, в лечении второй, третьей, четвертой или любой другой мульти-линии, при этом пациент получал по меньшей мере в одной из предыдущих линий(-и) лечения фармацевтическую композицию, содержащую тафаситамаб.

В одном варианте осуществления описан способ лечения злокачественного новообразования у пациента в рамках лечения второй, третьей, четвертой или любой другой мульти-линии, включающий стадии:

идентификации пациента, который получил фармацевтическую композицию, содержащую антитело к CD19, причем антитело содержит область HCDR1, включающую последовательность SYVMH (SEQ ID NO: 1), область HCDR2, включающую последовательность NPYNDG (SEQ ID NO: 2), область HCDR3, включающую последовательность GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), область LCDR1, включающую последовательность RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), область LCDR2, включающую последовательность RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), и область LCDR3, включающую последовательность MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6), и

введения пациенту в рамках указанного лечения второй, третьей, четвертой или любой другой мульти-линии дополнительной фармацевтической композиции, содержащей терапевтический агент, направленный против CD19.

В одном варианте осуществления описан способ лечения злокачественного новообразования у пациента в рамках лечения второй, третьей, четвертой или любой другой мульти-линии, включающий стадии:

идентификации пациента, который получил фармацевтическую композицию, содержащую антитело к CD19, причем антитело содержит переменную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 7 и/или переменную область легкой цепи SEQ ID NO: 8, и

введения пациенту в рамках указанного лечения второй, третьей, четвертой или любой другой мульти-линии дополнительной фармацевтической композиции, содержащей терапевтический агент, направленный против CD19.

В одном варианте осуществления описан способ лечения злокачественного новообразования у пациента в рамках лечения второй, третьей, четвертой или любой другой мульти-линии, включающий стадии:

идентификации пациента, который получил фармацевтическую композицию, содержащую антитело к CD19, причем антитело содержит тяжелую цепь SEQ ID NO: 11, и/или легкую цепь SEQ ID NO: 12, и

введения пациенту в рамках указанного лечения второй, третьей, четвертой или любой другой мульти-линии дополнительной фармацевтической композиции, содержащей терапевтический агент, направленный против CD19.

В одном варианте осуществления описан способ лечения злокачественного новообразования у пациента в рамках лечения второй, третьей, четвертой или любой другой мульти-линии, включающий стадии:

идентификации пациента, который получил фармацевтическую композицию, содержащую антитело к CD19 тафаситамаб, и

введения пациенту в рамках указанного лечения второй, третьей, четвертой или любой другой мульти-линии дополнительной фармацевтической композиции, содержащей терапевтический агент, направленный против CD19.

В определенных вариантах осуществления терапевтический агент, направленный против CD19, из терапии второй, третьей, четвертой или любой другой мульти-линии на стадии ii), представляет собой моноклональное антитело, конъюгат антитело-лекарственное средство, биспецифический агент, альтернативный каркасный белок или Т-клетку с химерным антигенным рецептором (CAR). Предпочтительно терапевтический агент, направленный против CD19, из фармацевтической композиции терапии второй, третьей, четвертой или любой другой мульти-линии, представляет собой CAR-T-клетку.

В одном варианте осуществления описан способ лечения злокачественного новообразования у пациента в рамках лечения второй, третьей, четвертой или любой другой мульти-линии, включающий стадии:

идентификации пациента, который получил фармацевтическую композицию, содержащую антитело к CD19 тафаситамаб, и

введение пациенту в рамках указанного лечения второй, третьей, четвертой или любой другой мульти-линии дополнительной фармацевтической композиции, содержащей CAR-T-клетки, направленные против CD19.

В одном варианте осуществления описан способ лечения злокачественного новообразования у пациента в рамках лечения второй, третьей, четвертой или любой

другой мульти-линии, включающий стадии:

идентификации пациента, который получил фармацевтическую композицию, содержащую антитело к CD19 тафаситамаб, и

введение пациенту в рамках указанного лечения второй, третьей, четвертой или любой другой мульти-линии дополнительной фармацевтической композиции, содержащей CAR-T-клетки, направленные против CD19, причем CAR-T-клетки выбраны из одного или комбинации аксикабтагена цилолейцела, тисагенлеклейсела, лизокабтагена маралейцела и/или UCART19.

В одном варианте осуществления описан способ лечения Р/Р ДВККЛ у пациента в лечении второй, третьей, четвертой или любой другой мульти-линии, включающий стадии:

идентификации пациента, который получил фармацевтическую композицию, содержащую антитело к CD19 тафаситамаб, и

введение пациенту в рамках указанного лечения второй, третьей, четвертой или любой другой мульти-линии дополнительной фармацевтической композиции, содержащей CAR-T-клетки, направленные против CD19, причем CAR-T-клетки выбраны из одного или комбинации аксикабтагена цилолейцела, тисагенлеклейсела, лизокабтагена маралейцела и/или UCART19.

В некоторых вариантах осуществления описан способ лечения рецидивирующего или рефрактерного CD19+ гемобластоза с помощью терапевтического агента к CD19, включающий стадии

а) идентификации пациента с рецидивирующим или рефрактерным CD19+ гемобластозом и

б) введения терапевтического агента, направленного против CD19, в эффективном количестве указанному пациенту,

при этом пациента перед стадией а) лечили фармацевтической композицией, содержащей антитело к CD19, причем антитело содержит

область HCDR1, включающую последовательность SYVMH (SEQ ID NO: 1), область HCDR2, включающую последовательность NPYNDG (SEQ ID NO: 2), область HCDR3, включающую последовательность GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), область LCDR1, включающую последовательность RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), область LCDR2, включающую последовательность RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), и область LCDR3, включающую последовательность MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6), или

вариабельную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 7 и вариабельную область легкой цепи SEQ ID NO: 8, или

тяжелую цепь SEQ ID NO: 11 и легкую цепь SEQ ID NO: 12, или тафаситамаб.

В конкретных вариантах осуществления описан способ лечения рецидивирующего или рефрактерного CD19+ гемобластоза с помощью CAR-T-клеток, направленных против CD19, включающий стадии

а) идентификации пациента с рецидивирующим или рефрактерным CD19+ гемобластозом и

б) введения CAR-T-клеток, направленных против CD19, в эффективном количестве указанному пациенту, при этом пациента лечили до стадии а) фармацевтической композицией, содержащей антитело к CD19, причем антитело содержит

область HCDR1, включающую последовательность SYVMH (SEQ ID NO: 1), область HCDR2, включающую последовательность NPYNDG (SEQ ID NO: 2), область HCDR3, включающую последовательность GTYYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), область LCDR1, включающую последовательность RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), область LCDR2, включающую последовательность RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), и область LCDR3, включающую последовательность MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6), или

вариабельную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 7 и вариабельную область легкой цепи SEQ ID NO: 8, или

тяжелую цепь SEQ ID NO: 11 и легкую цепь SEQ ID NO: 12, или тафаситамаб.

В конкретных вариантах осуществления описан способ лечения рецидивирующей или рефрактерной ДВККЛ с помощью CAR-T-клеток, направленных против CD19, включающий стадии

а) идентификации пациента с рецидивирующей или рефрактерной ДВККЛ и

б) введения CAR-T-клеток, направленных против CD19, в эффективном количестве указанному пациенту, при этом пациента лечили до стадии а) фармацевтической композицией, содержащей антитело к CD19, причем антитело содержит

область HCDR1, включающую последовательность SYVMH (SEQ ID NO: 1), область HCDR2, включающую последовательность NPYNDG (SEQ ID NO: 2), область HCDR3, включающую последовательность GTYYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), область LCDR1, включающую последовательность RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), область LCDR2, включающую последовательность RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), и область LCDR3, включающую последовательность MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6), или

вариабельную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 7 и вариабельную область легкой цепи SEQ ID NO: 8, или

тяжелую цепь SEQ ID NO: 11 и легкую цепь SEQ ID NO: 12, или тафаситамаб.

В некоторых аспектах предложены способы лечения, которые включают: (1) введение пациенту, имеющему злокачественное новообразование, композиции, содержащей антитело к CD19, причем антитело содержит

область HCDR1, включающую последовательность SYVMH (SEQ ID NO: 1), область HCDR2, включающую последовательность NPYNDG (SEQ ID NO: 2), область HCDR3, включающую последовательность GTYYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), область LCDR1, включающую последовательность RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4),

область LCDR2, включающую последовательность RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), и область LCDR3, включающую последовательность MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6), или

вариабельную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 7 и вариабельную область легкой цепи SEQ ID NO: 8, или

тяжелую цепь SEQ ID NO: 11 и легкую цепь SEQ ID NO: 12, или

тафаситамаб,

и (2) последующее введение пациенту, причем у пациента имеется рецидив или рефрактерность, композиции, содержащей Т-клетки, которые являются аутологичными для пациента и экспрессируют рекомбинантный рецептор, который специфически связывается с CD19.

В предпочтительном варианте осуществления аутологичная Т-клетка, направленная против CD19, для применения в лечении злокачественного новообразования у пациента, при этом пациента ранее лечили композицией, содержащей антитело к CD19, представляет собой Т-клетку с химерным антигенным рецептором (CAR). В определенных вариантах осуществления CAR-Т-клетка предпочтительно представляет собой одну из или комбинацию двух или более из аксикабтагена цилолейцела (KTE-C19, Axi-cel, YESCARTA®) и/или тисагенлеклейсела (CTL019, KYMRIAH®), лизокабтагена маралейцела (JCAR017, клинические исследования: например, NCT02631044, NCT03310619) или UCART19. В другом варианте осуществления CAR-Т-клетка представляет собой одну из или комбинацию двух или более из CAR-Т-клеточных конструкций, известных как KITE037, велгеналейцел, ICTCAR-003, IM-19, STX-110, SSCAR-010, ICTCAR-011.

В одном варианте осуществления описан способ лечения злокачественного новообразования у пациента с помощью антитела к CD19, при этом у пациента имеется рефрактерность или рецидив после предыдущего лечения, причем предыдущее лечение включало CAR-Т-клетки, направленные против CD19.

В одном варианте осуществления описан способ лечения злокачественного новообразования у пациента с помощью композиции, содержащей антитело к CD19, при этом у пациента имеется рефрактерность или рецидив после предыдущего лечения, причем предыдущее лечение включало CAR-Т-клетки, направленные против CD19.

В одном варианте осуществления описан способ лечения злокачественного новообразования у пациента с помощью фармацевтической композиции, содержащей антитело к CD19, в лечении второй, третьей, четвертой или любой другой мульти-линии, причем у пациента имеется рефрактерность или рецидив и он получал в предыдущей линии лечения фармацевтическую композицию, содержащую CAR-Т-клетки, направленные против CD19.

В еще одном варианте осуществления описан способ лечения злокачественного новообразования у пациента с помощью фармацевтической композиции, содержащей антитело к CD19, в лечении второй, третьей, четвертой или любой другой мульти-линии, причем у пациента имеется рефрактерность или рецидив и он получал в одной из

предыдущих линий(-и) лечения фармацевтическую композицию, содержащую CAR-T-клетки, направленные против CD19.

В одном варианте осуществления описан способ лечения злокачественного новообразования у пациента в рамках лечения второй, третьей, четвертой или любой другой мульти-линии, включающий стадии:

идентификации пациента, который получил фармацевтическую композицию, содержащую CAR-T-клетки, направленные против CD19, и

введения пациенту в рамках указанного лечения второй, третьей, четвертой или любой другой мульти-линии дополнительной фармацевтической композиции, содержащей антитело к CD19, причем антитело содержит область HCDR1, включающую последовательность SYVMH (SEQ ID NO: 1), область HCDR2, включающую последовательность NPYNDG (SEQ ID NO: 2), область HCDR3, включающую последовательность GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), область LCDR1, включающую последовательность RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), область LCDR2, включающую последовательность RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), и область LCDR3, включающую последовательность MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6).

В одном варианте осуществления описан способ лечения злокачественного новообразования у пациента в рамках лечения второй, третьей, четвертой или любой другой мульти-линии, включающий стадии:

идентификации пациента, который получил фармацевтическую композицию, содержащую CAR-T-клетки, направленные против CD19, и

введения пациенту в ходе указанного лечения второй, третьей, четвертой или любой другой мульти-линии дополнительной фармацевтической композиции, содержащей антитело к CD19, причем антитело содержит переменную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 7 и/или переменную область легкой цепи SEQ ID NO: 8.

В одном варианте осуществления описан способ лечения злокачественного новообразования у пациента в рамках лечения второй, третьей, четвертой или любой другой мульти-линии, включающий стадии:

идентификации пациента, который получил фармацевтическую композицию, содержащую CAR-T-клетки, направленные против CD19, и

введения пациенту в рамках указанного лечения второй, третьей, четвертой или любой другой мульти-линии дополнительной фармацевтической композиции, содержащей антитело к CD19, причем антитело содержит тяжелую цепь SEQ ID NO: 11, и/или легкую цепь SEQ ID NO: 12.

В одном варианте осуществления описан способ лечения злокачественного новообразования у пациента в рамках лечения второй, третьей, четвертой или любой другой мульти-линии, включающий стадии:

идентификации пациента, который получил фармацевтическую композицию, содержащую CAR-T-клетки, направленные против CD19, и

введения пациенту в рамках указанного лечения второй, третьей, четвертой или любой другой мульти-линии дополнительной фармацевтической композиции, содержащей антитело к CD19 тафаситамаб.

В одном варианте осуществления описан способ лечения злокачественного новообразования у пациента в рамках лечения второй, третьей, четвертой или любой другой мульти-линии, включающий стадии:

идентификации пациента, который получил фармацевтическую композицию, содержащую CAR-T-клетки, направленные против CD19, причем CAR-T-клетки выбраны из одного или комбинации аксикабтагена цилолейцела, тисагенлеклейсела, лизокабтагена маралейцела и/или UCART19, и

введения пациенту в рамках указанного лечения второй, третьей, четвертой или любой другой мульти-линии дополнительной фармацевтической композиции, содержащей антитело к CD19 тафаситамаб.

В одном варианте осуществления описан способ лечения P/P ДВККЛ у пациента в лечении второй, третьей, четвертой или любой другой мульти-линии, включающий стадии:

идентификации пациента, который получил фармацевтическую композицию, содержащую CAR-T-клетки, направленные против CD19, причем CAR-T-клетки выбраны из одного или комбинации аксикабтагена цилолейцела, тисагенлеклейсела, лизокабтагена маралейцела и/или UCART19, и

введения пациенту в рамках указанного лечения второй, третьей, четвертой или любой другой мульти-линии дополнительной фармацевтической композиции, содержащей антитело к CD19 тафаситамаб.

В некоторых вариантах осуществления описан способ лечения рецидивирующего или рефрактерного CD19+ гемобластоза с помощью антитела к CD19, включающий стадии

а) идентификации пациента с рецидивирующим или рефрактерным CD19+ гемобластозом и

б) введения антитела к CD19 в эффективном количестве указанному пациенту, при этом пациента перед стадией а) лечили фармацевтической композицией, содержащей CAR-T-клетки, направленные против CD19, и при этом антитело к CD19 на стадии б) содержит

область HCDR1, включающую последовательность SYVMH (SEQ ID NO: 1), область HCDR2, включающую последовательность NPYNDG (SEQ ID NO: 2), область HCDR3, включающую последовательность GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), область LCDR1, включающую последовательность RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), область LCDR2, включающую последовательность RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), и область LCDR3, включающую последовательность MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6), или

вариабельную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 7 и вариабельную область легкой цепи SEQ ID NO: 8, или

тяжелую цепь SEQ ID NO: 11 и легкую цепь SEQ ID NO: 12, или тафаситамаб.

В некоторых аспектах предложены способы лечения, которые включают: (1) введение пациенту, имеющему злокачественное новообразование, композиции, содержащей Т-клетки, которые являются аутологичными для пациента и экспрессируют рекомбинантный рецептор, который специфически связывается с CD19, ассоциированным со злокачественным новообразованием, и (2) последующее введение пациенту, у которого имеется рефрактерность или рецидив, композиции, содержащей антитело к CD19, причем антитело содержит

область HCDR1, включающую последовательность SYVMH (SEQ ID NO: 1), область HCDR2, включающую последовательность NPYNDG (SEQ ID NO: 2), область HCDR3, включающую последовательность GTYYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), область LCDR1, включающую последовательность RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), область LCDR2, включающую последовательность RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), и область LCDR3, включающую последовательность MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6), или

вариабельную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 7 и вариабельную область легкой цепи SEQ ID NO: 8, или

тяжелую цепь SEQ ID NO: 11 и легкую цепь SEQ ID NO: 12, или тафаситамаб.

В предпочтительном варианте осуществления аутологичные Т-клетки, направленные против CD19, для применения в лечении злокачественного новообразования у пациента, при этом у пациента имеется рефрактерность или рецидив и при этом пациента впоследствии лечат композицией, содержащей антитело к CD19, представляют собой Т-клетку с химерным антигенным рецептором (CAR). В определенных вариантах осуществления CAR-Т-клетка предпочтительно представляет собой одну из или комбинацию двух или более из аксикабтагена цилолейцела (KTE-C19, Axi-cel, YESCARTA®) и/или тисагенлеклейсела (CTL019, KYMRIAH®), лизокабтагена маралейцела (JCAR017, клинические исследования: например, NCT02631044, NCT03310619) или UCART19. В еще одном варианте осуществления CAR-Т-клетка представляет собой одну из или комбинацию двух или более из Т-клеточных конструкций (CAR), известных как KITE037, велгеналейцел, ICTCAR-003, IM-19, CTX-110, SSCAR-010, ICTCAR-011.

Способ прогнозирования ответа

В еще одном варианте осуществления описан способ определения того, может ли пациент ответить или не ответить на терапию CAR-Т-клетками, направленную против CD19, после лечения тафаситамабом, включающий стадии

приведения в контакт образца опухоли, выделенного от пациента, с эффективным количеством антитела к CD19, содержащего вариабельную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 7 и вариабельную область легкой цепи SEQ ID NO: 8, для насыщения антигена *in vitro*,

добавления CAR-T-клеток, направленных против CD19, в различных соотношениях эффектор:мишень, и

оценки эффекторной функции CAR-T-клеток (например, антигенспецифического уничтожения, дегрануляции, продукции или пролиферации цитокинов),

при этом наличие эффекторной функции CAR-T-клеток указывает на то, что пациент, вероятно, ответит на терапию Т-клетками с CAR к CD19, а отсутствие эффекторной функции CAR-T-клеток указывает на то, что пациент вряд ли ответит на терапию Т-клетками с CAR к CD19.

В еще одном варианте осуществления описан способ определения того, может ли пациент, который имеет рефрактерность или рецидив, ответить или не ответить на терапию на терапию CAR-T-клетками, направленную против CD19, после лечения тафаситамабом, включающий стадии

приведения в контакт образца опухоли, выделенного от пациента, с эффективным количеством антитела к CD19, содержащего вариабельную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 7 и вариабельную область легкой цепи SEQ ID NO: 8 для насыщения антигеном *in vitro*,

добавления CAR-T-клеток, направленных против CD19, в различных соотношениях эффектор:мишень, и

оценки эффекторной функции CAR-T-клеток (например, антигенспецифического уничтожения, дегрануляции, продукции или пролиферации цитокинов),

при этом наличие эффекторной функции CAR-T-клеток указывает на то, что пациент, вероятно, ответит на терапию Т-клетками с CAR к CD19, а отсутствие эффекторной функции CAR-T-клеток указывает на то, что пациент вряд ли ответит на терапию Т-клетками с CAR к CD19.

В конкретных вариантах осуществления различные соотношения эффектор:мишень (E:T) составляют 0:1, 0,3125:1, 0,625:1, 1,25:1, 2,5:1, 5:1 и 10:1. В одном варианте осуществления Т-клетка с CAR к CD19 содержит конструкцию CAR формата FMC63-CD8h-CD8TM-41BBζ.

Применение терапевтического агента, направленного против CD19, в производстве лекарственного препарата для лечения гемобластоза у пациента, при этом у пациента имеется рефрактерность или рецидив после предыдущего лечения, при этом предыдущее лечение включало антитело к CD19, причем антитело содержит

область HCDR1, включающую последовательность SYVMH (SEQ ID NO: 1), область HCDR2, включающую последовательность NPYNDG (SEQ ID NO: 2), область HCDR3, включающую последовательность GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), область LCDR1, включающую последовательность RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), область LCDR2, включающую последовательность RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), и область LCDR3, включающую последовательность MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6), или

вариабельную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 7 и вариабельную область легкой цепи SEQ ID NO: 8, или

тяжелую цепь SEQ ID NO: 11 и легкую цепь SEQ ID NO: 12, или тафаситамаб.

Применение CAR-T-клеток, направленных против CD19, в производстве лекарственного препарата для лечения гемобластоза у пациента, у которого имеется рефрактерность или рецидив после предыдущего лечения, причем предыдущее лечение включало антитело к CD19, при этом антитело содержит

область HCDR1, включающую последовательность SYVMH (SEQ ID NO: 1), область HCDR2, включающую последовательность NPYNDG (SEQ ID NO: 2), область HCDR3, включающую последовательность GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), область LCDR1, включающую последовательность RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), область LCDR2, включающую последовательность RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), и область LCDR3, включающую последовательность MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6), или

вариабельную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 7 и вариабельную область легкой цепи SEQ ID NO: 8, или

тяжелую цепь SEQ ID NO: 11 и легкую цепь SEQ ID NO: 12, или тафаситамаб.

Применение CAR-T-клеток, направленных против CD19, в производстве лекарственного препарата для лечения гемобластоза у пациента, у которого имеется рефрактерность или рецидив после предыдущего лечения, причем предыдущее лечение включало антитело к CD19, при этом антитело содержит

область HCDR1, включающую последовательность SYVMH (SEQ ID NO: 1), область HCDR2, включающую последовательность NPYNDG (SEQ ID NO: 2), область HCDR3, включающую последовательность GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), область LCDR1, включающую последовательность RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), область LCDR2, включающую последовательность RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), и область LCDR3, включающую последовательность MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6), или

вариабельную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 7 и вариабельную область легкой цепи SEQ ID NO: 8, или

тяжелую цепь SEQ ID NO: 11 и легкую цепь SEQ ID NO: 12, или тафаситамаб,

и при этом CAR-T-клетки, направленные против CD19, выбраны из группы аксикабтагена цилолейцела (YESCARTA®), тисагенлеклейсела (KYMRIAH®), лизокабтагена маралейцела или UCART19.

Применение CAR-T-клеток, направленных против CD19, в производстве лекарственного препарата для лечения гемобластоза у пациента, у которого имеется рефрактерность или рецидив после предыдущего лечения, причем предыдущее лечение включало антитело к CD19, при этом антитело содержит

область HCDR1, включающую последовательность SYVMH (SEQ ID NO: 1), область HCDR2, включающую последовательность NPYNDG (SEQ ID NO: 2), область HCDR3, включающую последовательность GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), область

LCDR1, включающую последовательность RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), область LCDR2, включающую последовательность RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), и область LCDR3, включающую последовательность MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6), или

вариабельную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 7 и вариабельную область легкой цепи SEQ ID NO: 8, или

тяжелую цепь SEQ ID NO: 11 и легкую цепь SEQ ID NO: 12, или

тафаситамаб,

и при этом гемобластоз выбран из следующего: неходжкинская В-клеточная лимфома, такая как, например, фолликулярная лимфома (ФЛ), мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (МЛЛ), лимфома Беркитта и диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДВККЛ), макроглобулинемия Вальденстрема, лейкемия, такая как, например, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) или острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), рецидивирующая или рефрактерная (Р/Р) неходжкинская В-клеточная лимфома, такая как, например, Р/Р фолликулярная лимфома (ФЛ), Р/Р мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (ОЛЛ), Р/Р лимфома Беркитта и Р/Р диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДВККЛ), Р/Р макроглобулинемия Вальденстрема, Р/Р лейкоз, такой как, например, Р/Р хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), Р/Р острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) или Р/Р острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), предпочтительно Р/Р ДВККЛ.

Применение CAR-T-клеток, направленных против CD19, аксикабтагена цилолейцела (YESCARTA®) в производстве лекарственного препарата для лечения Р/Р ДВККЛ у пациента, у которого имеется рефрактерность или рецидив после предыдущего лечения, причем предыдущее лечение включало антитело к CD19 тафаситамаб.

Применение антитела к CD19 в производстве лекарственного препарата для лечения гемобластоза у пациента, у которого имеется рефрактерность или рецидив после предыдущего лечения, причем предыдущее лечение включало CAR-T-клетки, направленные против CD19, и при этом антитело к CD19 содержит

область HCDR1, включающую последовательность SYVMH (SEQ ID NO: 1), область HCDR2, включающую последовательность NPYNDG (SEQ ID NO: 2), область HCDR3, включающую последовательность GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), область LCDR1, включающую последовательность RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), область LCDR2, включающую последовательность RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), и область LCDR3, включающую последовательность MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6), или

вариабельную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 7 и вариабельную область легкой цепи SEQ ID NO: 8, или

тяжелую цепь SEQ ID NO: 11 и легкую цепь SEQ ID NO: 12, или

тафаситамаб.

Применение антитела к CD19 в производстве лекарственного препарата для лечения гемобластоза у пациента, у которого имеется рефрактерность или рецидив после предыдущего лечения, причем предыдущее лечение включало CAR-T-клетки,

направленные против CD19, и при этом антитело к C19 содержит

область HCDR1, включающую последовательность SYVMH (SEQ ID NO: 1), область HCDR2, включающую последовательность NPYNDG (SEQ ID NO: 2), область HCDR3, включающую последовательность GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), область LCDR1, включающую последовательность RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), область LCDR2, включающую последовательность RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), и область LCDR3, включающую последовательность MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6), или

вариабельную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 7 и вариабельную область легкой цепи SEQ ID NO: 8, или

тяжелую цепь SEQ ID NO: 11 и легкую цепь SEQ ID NO: 12, или

тафаситамаб,

и при этом CAR-T-клетки, направленные против CD19, выбраны из группы аксикабтагена цилолейцела (YESCARTA®), тисагенлеклейсела (KYMRIAH®), лизокабтагена маралейцела или UCART19.

Применение антитела к CD19 в производстве лекарственного препарата для лечения гемобластоза у пациента, у которого имеется рефрактерность или рецидив после предыдущего лечения, причем предыдущее лечение включало CAR-T-клетки, направленные против CD19, и при этом антитело содержит

область HCDR1, включающую последовательность SYVMH (SEQ ID NO: 1), область HCDR2, включающую последовательность NPYNDG (SEQ ID NO: 2), область HCDR3, включающую последовательность GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), область LCDR1, включающую последовательность RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), область LCDR2, включающую последовательность RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), и область LCDR3, включающую последовательность MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6), или

вариабельную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 7 и вариабельную область легкой цепи SEQ ID NO: 8, или

тяжелую цепь SEQ ID NO: 11 и легкую цепь SEQ ID NO: 12, или

тафаситамаб,

и при этом гемобластоз выбран из следующего: неходжкинская В-клеточная лимфома, такая как, например, фолликулярная лимфома (ФЛ), мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (МЛЛ), лимфома Беркитта и диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДВККЛ), макроглобулинемия Вальденстрема, лейкемия, такая как, например, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) или острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), рецидивирующая или рефрактерная (Р/Р) неходжкинская В-клеточная лимфома, такая как, например, Р/Р фолликулярная лимфома (ФЛ), Р/Р мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (ОЛЛ), Р/Р лимфома Беркитта и Р/Р диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДВККЛ), Р/Р макроглобулинемия Вальденстрема, Р/Р лейкоз, такой как, например, Р/Р хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), Р/Р острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) или Р/Р острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), предпочтительно Р/Р ДВККЛ.

Применение антитела к CD19 в производстве лекарственного препарата для лечения Р/Р ДВККЛ у пациента, у которого имеется рефрактерность или рецидив после предыдущего лечения, причем предыдущее лечение включало CAR-T-клетки, направленные против CD19, и при этом антитело содержит

область HCDR1, включающую последовательность SYVMH (SEQ ID NO: 1), область HCDR2, включающую последовательность NPYNDG (SEQ ID NO: 2), область HCDR3, включающую последовательность GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), область LCDR1, включающую последовательность RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), область LCDR2, включающую последовательность RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), и область LCDR3, включающую последовательность MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6), или

вариабельную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 7 и вариабельную область легкой цепи SEQ ID NO: 8, или

тяжелую цепь SEQ ID NO: 11 и легкую цепь SEQ ID NO: 12, или

тафаситамаб

Применение тафаситамаба в производстве лекарственного препарата для лечения Р/Р ДВККЛ у пациента, у которого имеется рефрактерность или рецидив после предыдущего лечения, причем предыдущее лечение включало CAR-T-клетки, направленные против CD19.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Терапевтический агент, направленный против CD19, для применения в лечении злокачественного новообразования у пациента, причем у пациента имеется рефрактерность или рецидив после предыдущего лечения, при этом предыдущее лечение включало антитело к CD19, содержащее область HCDR1, включающую последовательность SYVMH (SEQ ID NO: 1), область HCDR2, включающую последовательность NPYNDG (SEQ ID NO: 2), область HCDR3, включающую последовательность GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), область LCDR1, включающую последовательность RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), область LCDR2, включающую последовательность RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), и область LCDR3, включающую последовательность MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6).

2. Терапевтический агент, направленный против CD19, для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что терапевтический агент выбран из группы, состоящей из антитела, конъюгата антитело-лекарственное средство, биспецифического агента, альтернативного каркасного белка или Т-клетки с химерным антигенным рецептором (CAR).

3. Терапевтический агент, направленный против CD19, для применения по п. 2, отличающийся тем, что терапевтический агент представляет собой Т-клетку с химерным антигенным рецептором (CAR).

4. Т-клетка с химерным антигенным рецептором (CAR), направленная против CD19, для применения по п. 3, отличающаяся тем, что CAR-Т-клетка представляет собой аксикабтаген цилолейцел, тисагенлеклейсел, лизокабтаген маралейцел или UCART19.

5. Терапевтический агент, направленный против CD19, для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что злокачественное новообразование представляет собой гемобластоз и выбрано из неходжкинской В-клеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы (ФЛ), мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (МЛЛ), лимфомы Беркитта, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (ДВККЛ), макроглобулинемии Вальденстрема, В-клеточного лейкоза, хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) или острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ).

6. Терапевтический агент, направленный против CD19, для применения по п. 5, отличающийся тем, что гемобластоз представляет собой рецидивирующий или рефрактерный гемобластоз.

7. Терапевтический агент, направленный против CD19, для применения по п. 6, отличающийся тем, что рецидивирующий или рефрактерный гемобластоз представляет собой Р/Р-ДВККЛ.

8. Антитело к CD19 для применения в лечении злокачественного новообразования у пациента, причем указанного пациента после такого лечения антителом к CD19 лечат Т-клеткой с химерным антигенным рецептором (CAR), направленной против CD19, и при этом антитело к CD19 содержит область HCDR1, включающую последовательность SYVMH (SEQ ID NO: 1), область HCDR2, включающую последовательность NPYNDG

(SEQ ID NO: 2), область HCDR3, включающую последовательность GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), область LCDR1, включающую последовательность RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), область LCDR2, включающую последовательность RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), и область LCDR3, включающую последовательность MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6).

9. Ступенчатая терапевтическая комбинация, содержащая антитело к CD19 и Т-клетку с химерным антигенным рецептором (CAR), направленную против CD19, для применения в лечении злокачественного новообразования.

10. Ступенчатая терапевтическая комбинация по п. 9 для применения в лечении злокачественного новообразования, отличающаяся тем, что антитело к CD19 вводят пациенту со злокачественным новообразованием, и при этом после у указанного пациента имеется рецидив или рефрактерность, и CAR-Т-клетку, направленную против CD19, вводят пациенту.

11. Ступенчатая терапевтическая комбинация по п. 10 для применения в лечении злокачественного новообразования, отличающаяся тем, что антитело к CD19 вводят в комбинации с одним или более дополнительными фармацевтическими агентами.

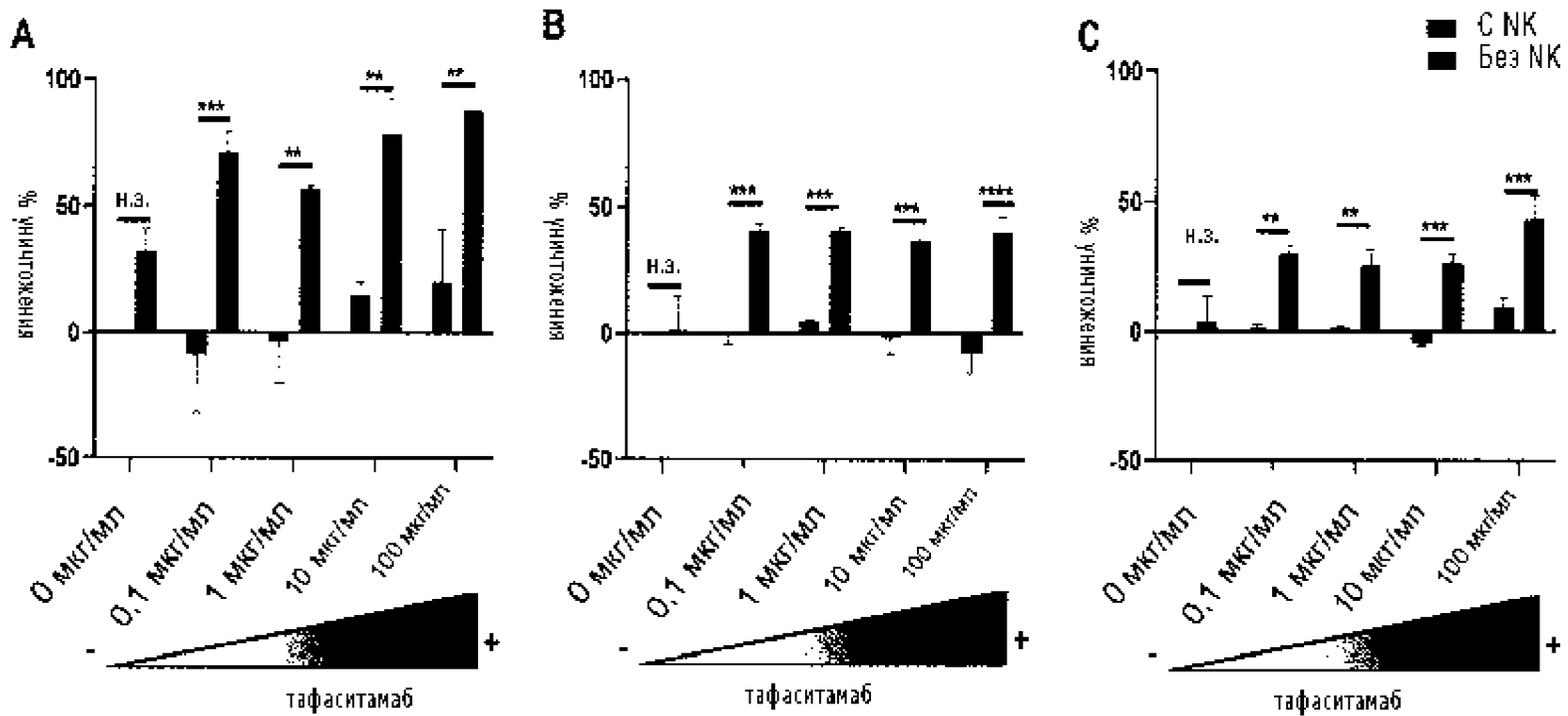
12. Ступенчатая терапевтическая комбинация по п. 11 для применения в лечении злокачественного новообразования, отличающаяся тем, что указанный фармацевтический агент представляет собой терапевтическое антитело или фрагмент антитела, азотистый иприт, аналог пурина, аналог талидомида, ингибитор фосфоинозитид-3-киназы, ингибитор BCL-2, ингибитор тирозинкиназы Брутона (ВТК) или их фармацевтически приемлемую соль.

13. Ступенчатая терапевтическая комбинация по п. 12 для применения в лечении злокачественного новообразования, отличающаяся тем, что фармацевтический агент представляет собой леналидомид или его фармацевтически приемлемую соль.

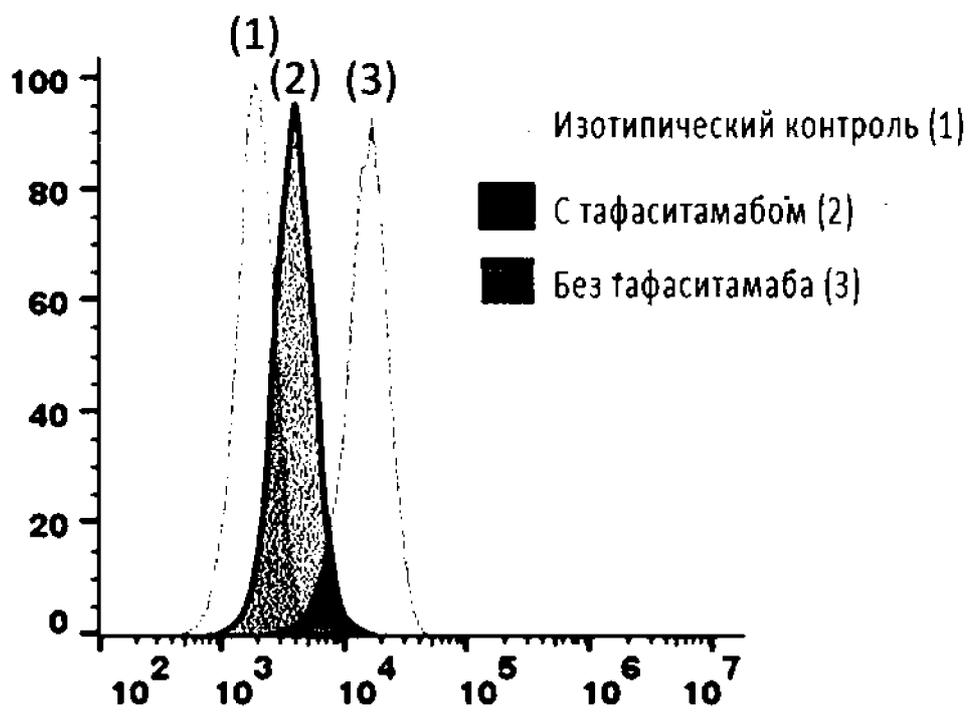
14. Ступенчатая терапевтическая комбинация по п. 13 для применения в лечении злокачественного новообразования, отличающаяся тем, что указанное антитело к CD19 вводят по схеме до 12 циклов, причем в циклах с 1 по 3 указанное антитело к CD19 вводят еженедельно, а начиная с 4 цикла и далее указанное антитело к CD19 вводят каждые 14 дней, а леналидомид вводят ежедневно.

15. Ступенчатая терапевтическая комбинация по любому из пп. 9-14, отличающаяся тем, что антитело к CD19 содержит область HCDR1, включающую последовательность SYVMH (SEQ ID NO: 1), область HCDR2, включающую последовательность NPYNDG (SEQ ID NO: 2), область HCDR3, включающую последовательность GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), область LCDR1, включающую последовательность RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), область LCDR2, включающую последовательность RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), и область LCDR3, включающую последовательность MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6).

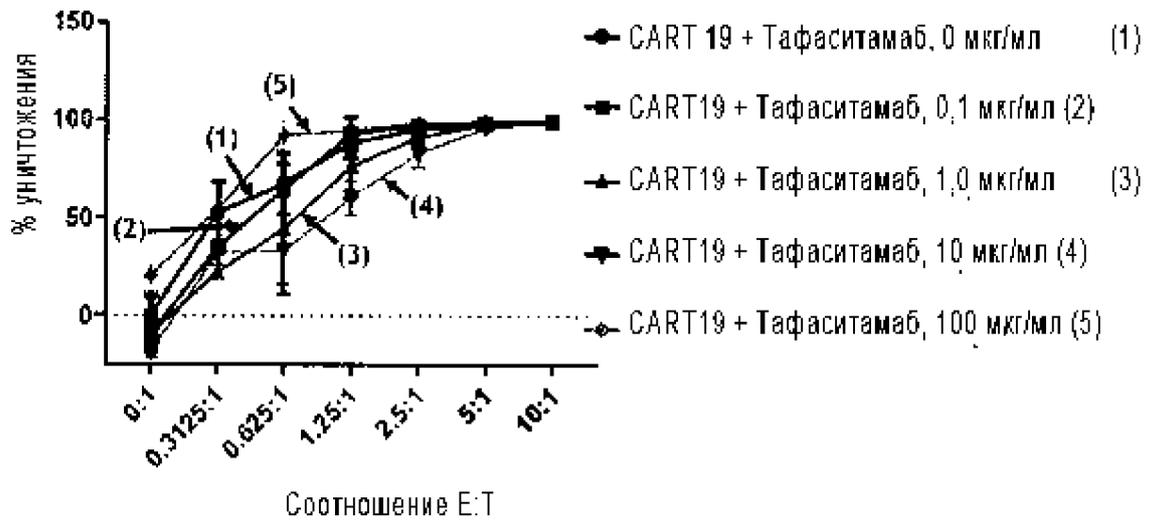
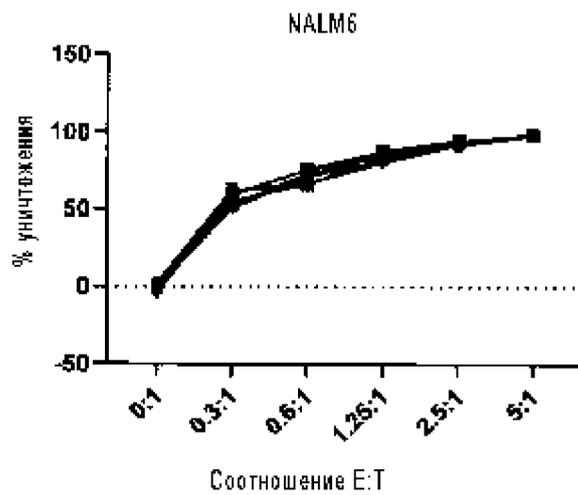
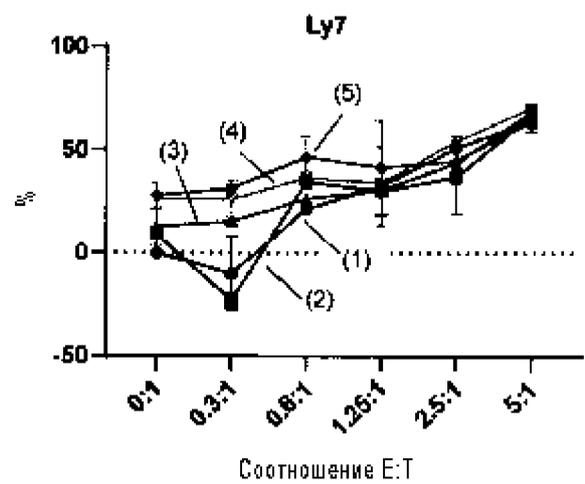
По доверенности



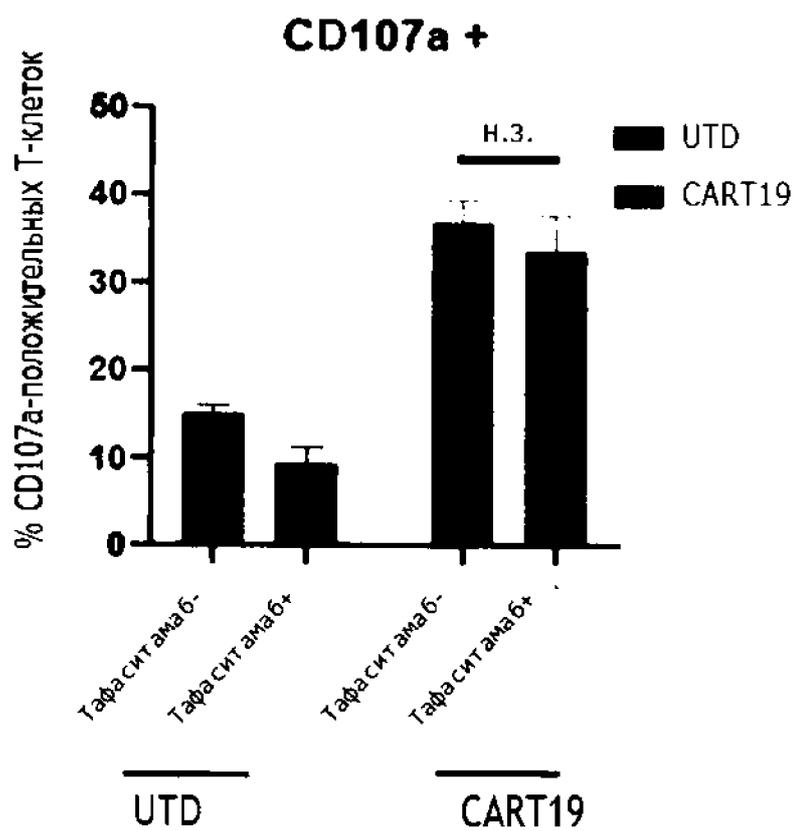
Фиг. 2



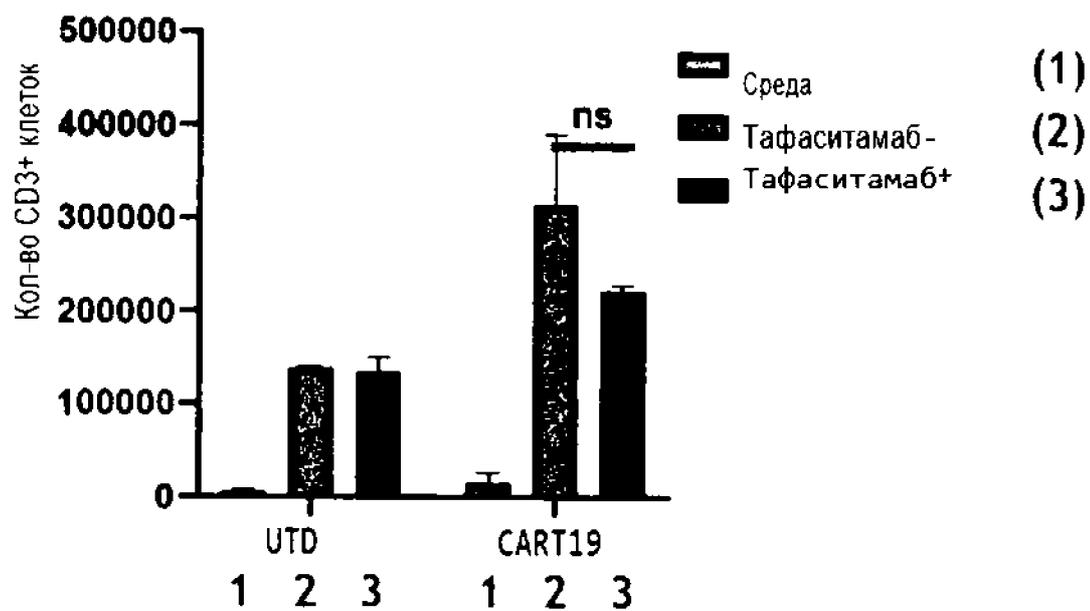
Фиг. 3

**A****B****C**

Фиг 4



Фиг 5

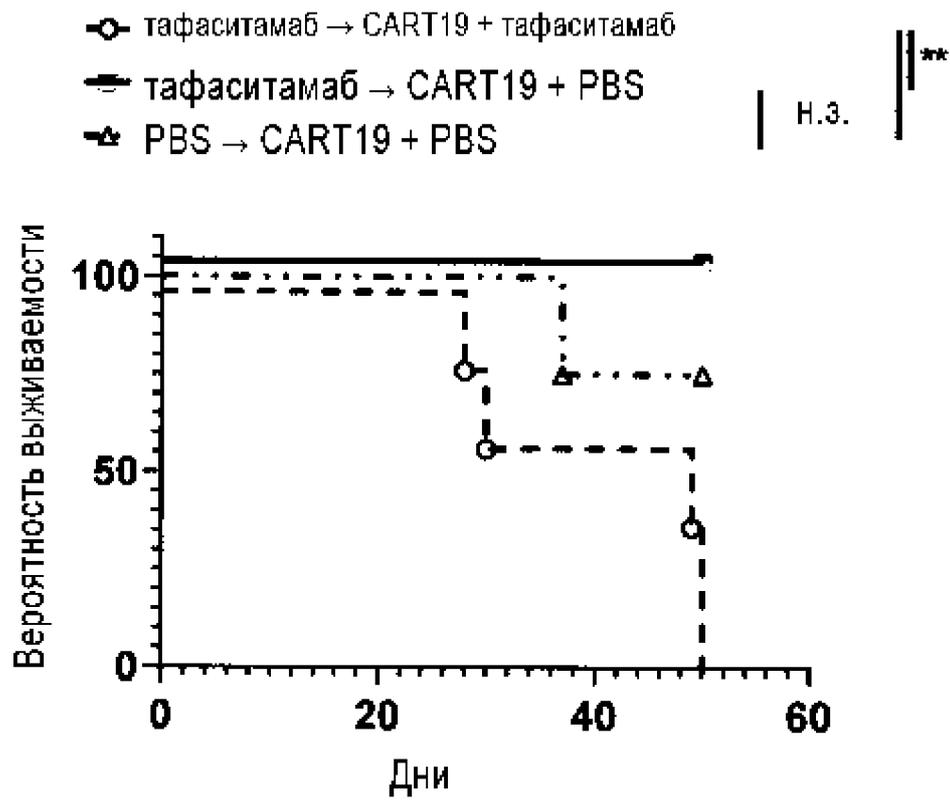




Фиг. 6

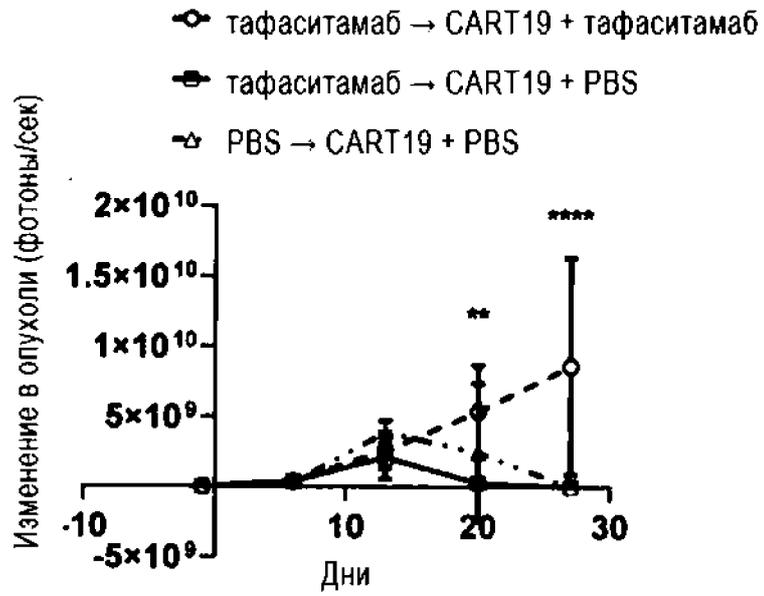
Статус пациента по состоянию на июль 2019 г.: Жив в ПР

Фиг. 7



Фиг 8

А



В

