

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202291390 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2022.12.27

(51) Int. Cl. *A61K 47/68* (2017.01)  
*C07K 16/28* (2006.01)  
*A61K 39/00* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2020.11.02

(54) КОНЬЮГАТЫ АНТИ-CD30 АНТИТЕЛО-ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ ИНФЕКЦИИ

(31) 62/930,342

(72) Изобретатель:

(32) 2019.11.04

Уайтинг Нэнси, Хейсер Райан Ален,  
Гроуган Брайан Мэттью, Пахлманн  
Маркус, Рубинстейн Пол (US)

(33) US

(86) PCT/US2020/058510

(87) WO 2021/091815 2021.05.14

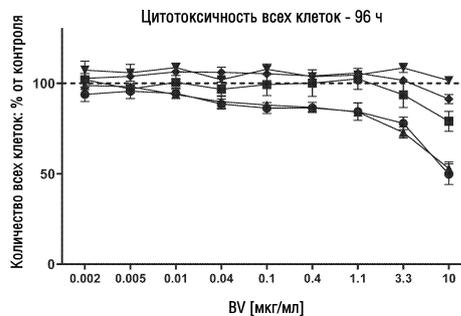
(74) Представитель:

(71) Заявитель:

Медведев В.Н. (RU)

СИДЖЕН ИНК.; РУБИНСТЕЙН  
ПОЛ (US)

(57) Изобретение относится к конъюгатам анти-CD30 антитело-лекарственное средство и к способам их применения для увеличения количества CD4<sup>+</sup> Т-клеточных лимфоцитов или лечения ВИЧ инфекции. Изобретение также относится к готовым изделиям или наборам, содержащим указанные конъюгаты антитело-лекарственное средство, которые связываются с CD30, для увеличения количества CD4<sup>+</sup> Т-клеточных лимфоцитов или лечения ВИЧ инфекции.



202291390

A1

A1

202291390

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-574262EA/042

### КОНЬЮГАТЫ АНТИ-CD30 АНТИТЕЛО-ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ ИНФЕКЦИИ

#### СОГЛАШЕНИЕ О СОВМЕСТНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ И РАЗРАБОТКАХ

Это изобретение было создано в рамках Соглашения о совместных исследованиях и разработках с Национальными институтами здравоохранения, агентством Министерства здравоохранения и социальных служб. Правительство США имеет определенные права на это изобретение.

#### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

По этой заявке испрашивается приоритет временной заявки США № 62/930,342, поданной 4 ноября 2019 г., содержание которой полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

#### ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ПЕРЕЧНЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ В ТЕКСТОВОМ ФАЙЛЕ ASCII

Содержание следующего представления в текстовом файле ASCII полностью включено в настоящее описание посредством ссылки: машиночитаемая форма (CRF) перечня последовательностей (имя файла: 761682002640SEQLIST.TXT, дата записи: 29 октября 2020 г., размер: 6 КБ).

#### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящая заявка относится к конъюгатам анти-CD30 антитело-лекарственное средство и к способам их применения для увеличения числа CD4<sup>+</sup> Т-клеточных лимфоцитов или лечения ВИЧ инфекции.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Инфекция вирусом иммунодефицита человека и синдром приобретенного иммунодефицита (ВИЧ/СПИД) представляет собой спектр состояний, вызванных инфицированием вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Были охарактеризованы два типа ВИЧ: ВИЧ-1 и ВИЧ-2. ВИЧ представляет собой ретровирус, который в первую очередь поражает компоненты иммунной системы человека, такие как CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки. Он прямо и косвенно разрушает CD4<sup>+</sup> Т-клетки. CD4<sup>+</sup> Т-клетки играют важную роль в защите организма человека от вирусов и грибов, поэтому при их разрушении хозяин становится иммунодефицитным, что делает инфицированных пациентов восприимчивыми к заражению дополнительными вирусами (которые могут привести к раковым заболеваниям, таким как лимфома) и грибами. Даже при лечении резервуары вируса ВИЧ сохраняются в инфицированных клетках. Т-регуляторные клетки (Treg) считаются возможными резервуарами для ВИЧ. Было продемонстрировано, что Treg экспрессируют CD30.

В 2016, по всему миру приблизительно 36,7 миллионов людей живут с ВИЧ, и это приводит к 1 миллиону смертей. С момента выявления СПИД в начале 1980-х годов по 2017 г., это заболевание стало причиной приблизительно 35 миллионов смертей во всем мире.

Распространенность людей, живущих с ВИЧ/СПИД (PLWHA) в Северной Америке продолжает расти с течением времени, приблизительно с 800000 в 2000 году до 1,06 миллиона в 2006 году и до 1,17 миллиона в 2018 году. Это в значительной степени связано с комбинированной антиретровирусной терапией (сART), начатая в середине 1990-х гг. Эта терапия увеличила продолжительность жизни и, при относительно постоянном годовом уровне инфицирования, соответственно увеличилась распространенность. С момента внедрения сART, заболеваемость СПИД-определяющими видами рака (агрессивной неходжкинской лимфомой (NHL), саркомой Капоши (KS) и раком шейки матки (CC)) снизилась. Эти 3 вида рака не вызываются вирусом ВИЧ как таковым, но при разрушении CD4+ Т-клеток, вирус Эпштейна-Барр, HHV8 и папилломавирус человека могут реактивироваться и индуцировать онкогенез, который затем формирует СПИД-определяющие злокачественные новообразования. В зависимости от исследования, СПИД-определяющие раковые заболевания составляют 7-15%, и не СПИД-определяющие злокачественные новообразования составляют 12-27% всех смертей PLWHA, что делает рак основной причиной смерти PLWHA.

Первоначально CD30 был идентифицирован моноклональным антителом Ki-1 (Schwab et al., 1982, Nature 299:65-67). Это моноклональное антитело было разработано против клеток Ходжкина и Рида-Штернберга (H-RS), злокачественных клеток лимфомы Ходжкина. Впоследствии было описано второе моноклональное антитело, способное связывать формалин-резистентный эпитоп, отличный от эпитопа, распознаваемого Ki-1 (Schwartz et al., 1989 Blood 74:1678-1689). Идентификация четырех дополнительных антител, которая привела к созданию кластера CD30 на Third Leucocyte Typing Workshop в 1986 г. (McMichael, A., ed., 1987, Leucocyte Typing III (Oxford: Oxford University Press)). CD30 представляет собой мембранный гликопротеин из 120 килодальтон (Froese et al., 1987, J. Immunol. 139: 2081-87) и член суперсемейства TNF-рецепторов, который, как было показано, является маркером злокачественных клеток при лимфоме Ходжкина и анапластической крупноклеточной лимфоме (ALCL), подмножестве неходжкинской лимфомы (NHL) (Dürkop et al., 1992, Cell 88:421-427). Было обнаружено, что CD30 высоко экспрессируется на клеточной поверхности всех лимфом Ходжкина и большинства ALCL (Josimovic-Alasevic et al., 1989, Eur. J. Immunol. 19:157-162).

Моноклональные антитела, специфичные к антигену CD30, изучались в качестве носителей для доставки цитостатических лекарственных средств, растительных токсинов и радиоизотопов к раковым клеткам, экспрессирующим CD30, как в доклинических моделях, так и в клинических исследованиях (Engert et al., 1990, Cancer Research 50:84-88; Barth et al., 2000, Blood 95:3909-3914). У пациентов с лимфомой Ходжкина, таргетирование CD30-антигена может быть достигнуто с помощью низких доз анти-CD30-антитела, BerH2 (Falini et al., 1992, British Journal of Hematology 82:38-45). Тем не менее, несмотря на успешное таргетирование *in vivo* клеток злокачественной опухоли, ни у одного из пациентов не наблюдалось регрессии опухоли. В последующем клиническом испытании, токсин сапорин был химически конъюгирован с антителом BerH2, и все четыре пациента

продемонстрировали быстрое и существенное уменьшение опухолевой массы (Falini et al., 1992, Lancet 339:1195-1196). Однако, *in vitro* исследование с применением конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC), где токсин dgA конъюгирован с антителом Ki-1, продемонстрировало только умеренную эффективность при введении пациентам с резистентной НЛ в фазе 1 клинических испытаний (Schnell et al., 2002, Clinical Cancer Research, 8(6):1779-1786).

Брентуксимаб ведотин представляет собой конъюгат антитело-лекарственное средство, состоящий из моноклонального анти-CD30 антитела, конъюгированного расщепляемым протеазой линкером с агентом, разрушающим микротрубочки, монометил ауристатином Е. Брентуксимаб ведотин был апробирован для лечения пациентов с классической лимфомой Ходжкина после неудачи трансплантации аутологичных стволовых клеток (ASCT) или после неудачи по меньшей мере 2 предшествующих схем полихимиотерапии у пациентов, которые не являются кандидатами на ASCT, и в качестве пост-ASCT консолидации у пациентов с лимфомой Ходжкина с повышенным риском рецидива/прогрессирования (ADCETRIS® (брентуксимаб ведотин) инструкция по применению препарата в США) Он также был апробирован для лечения системной анапластической крупноклеточной лимфомы после неудачи по меньшей мере одной предшествующей схемы полихимиотерапии.

Несмотря на высокоактивную комбинированную антиретровирусную терапию (сART), вирусные резервуары сохраняются в инфицированных клетках у лиц, получающих сART. Существует несколько терапевтических стратегий для уменьшения количества этих персистентно инфицированных клеток, и срочно необходимы новые подходы к устранению или уменьшению резервуарной нагрузки ВИЧ и увеличению количества CD4<sup>+</sup> Т-клеточных лимфоцитов.

Все ссылки, цитируемые в настоящем изобретении, включая патентные заявки, патентные публикации и научную литературу, полностью включены в настоящее описание посредством ссылки, как если бы каждая отдельная ссылка была конкретно и отдельно указана для включения посредством ссылки.

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение относится к способу лечения ВИЧ инфекции у субъекта, включающему введение субъекту конъюгата антитело-лекарственное средство, где конъюгат антитело-лекарственное средство содержит анти-CD30 антитело или его антигенсвязывающую часть, конъюгированное с монометил ауристатином. Также изобретение относится к способу лечения ВИЧ инфекции у субъекта, состоящему по существу из введения субъекту конъюгата антитело-лекарственное средство, где конъюгат антитело-лекарственное средство содержит анти-CD30 антитело или его антигенсвязывающую часть, конъюгированную с монометил ауристатином. Изобретение также относится к способу лечения ВИЧ инфекции у субъекта, состоящему из введения субъекту конъюгата антитело-лекарственное средство, где конъюгат антитело-лекарственное средство содержит анти-CD30 антитело или его антигенсвязывающую часть, конъюгированное с монометил

ауристатином. В некоторых вариантах осуществления, ВИЧ инфекция представляет собой инфекцию ВИЧ-1. В некоторых вариантах осуществления, субъект не имеет гематологический рак во время введения конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления, у субъекта не было гематологического рака в течение по меньшей мере 12 месяцев до введения конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления, у субъекта не было гематологического рака в течение по меньшей мере 24 месяцев до введения конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления, гематологический рак выбран из группы, состоящей из классической лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, кожной Т-клеточной лимфомы (CTCL) и анапластической крупноклеточной лимфомы (ALCL). В некоторых вариантах осуществления, гематологический рак представляет собой классическую лимфому Ходжкина. В некоторых из любых вариантов осуществления в настоящем изобретении, классическая лимфома Ходжкина представляет собой стадию IIA с массивной лимфаденопатией, стадию IIB, стадию III или стадию IV классической лимфомы Ходжкина. В некоторых вариантах осуществления, анапластическая крупноклеточная лимфома (ALCL) представляет собой системную анапластическую крупноклеточную лимфому (sALCL). В некоторых вариантах осуществления, анапластическая крупноклеточная лимфома (ALCL) представляет собой первичную кожную анапластическую крупноклеточную лимфому (pcALCL). В некоторых вариантах осуществления, кожная Т-клеточная лимфома (CTCL) представляет собой грибовидный микоз (MF). В некоторых вариантах осуществления, грибовидный микоз (MF) представляет собой CD30-положительный грибовидный микоз (MF). В некоторых вариантах осуществления, анти-CD30 антитело конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, где переменная область тяжелой цепи содержит:

- (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1;
  - (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2; и
  - (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3; и
- где переменная область легкой цепи содержит:

- (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4;
- (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5; и
- (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6.

В некоторых вариантах осуществления, анти-CD30 антитело конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления, анти-CD30 антитело конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей

мере на 90% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления, анти-CD30 антитело конъюгата антитело-лекарственное средство содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7 и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления, анти-CD30 антитело конъюгата антитело-лекарственное средство содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7 и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления, анти-CD30 антитело представляет собой AC10. В некоторых вариантах осуществления, анти-CD30 антитело представляет собой сAC10. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат антитело-лекарственное средство дополнительно содержит линкер между анти-CD30 антителом или его антигенсвязывающей частью и монометил ауристатином. В некоторых вариантах осуществления, линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер. В некоторых вариантах осуществления, монометил ауристатин представляет собой монометил ауристатин E (MMAE). В некоторых вариантах осуществления, монометил ауристатин представляет собой монометил ауристатин F (MMAF). В некоторых вариантах осуществления, конъюгатом антитело-лекарственное средство представляет собой брентуксимаб ведотин. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, варьирующейся от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 1,3 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе от приблизительно 0,3 мг/кг до приблизительно 0,9 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 0,3 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 0,6 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 0,9 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат антитело-лекарственное средство вводят один раз приблизительно каждые 3 недели. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в течение 6 3-недельных циклов лечения. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат антитело-лекарственное средство вводят субъекту путем внутривенной инфузии. В некоторых вариантах осуществления, инфузия представляет собой приблизительно 30-минутную инфузию. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет количество лимфоцитов CD4 <200 клеток/мм<sup>3</sup> до введения конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет

РНК ВИЧ  $\geq 1000$  копий/мл в плазме до введения конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет РНК ВИЧ  $\geq 200$  копий/мл в плазме в течение 3-месячного периода до введения конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет ожидаемую продолжительность жизни более 9 месяцев до введения конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет абсолютное количество нейтрофилов  $\geq 750/\text{мм}^3$ . В некоторых вариантах осуществления, субъект является мужчиной и имеет гемоглобин  $\geq 10,5$  г/дл. В некоторых вариантах осуществления, субъект является женщиной и имеет гемоглобин  $\geq 9,5$  г/дл. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет сывороточную аланинтрансаминазу (SGPT/ALT)  $< 2,5$  x верхний предел нормы (ULN). В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет сывороточную аспаратаминотрансаминазу (SGOT/AST)  $< 2,5$  x ULN. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет билирубин (общий)  $< 2,5$  x ULN. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет креатинин  $< 1,5$  x ULN. В некоторых вариантах осуществления, субъект получал антиретровирусную терапию (ART) в течение по меньшей мере 24 недель до введения конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления, субъект получал ART в течение по меньшей мере 12 месяцев до введения конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления, субъект получал ART в течение по меньшей мере 24 месяцев до введения конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в сочетании с ART. В некоторых вариантах осуществления, ART представляет собой нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, не-нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, ингибитор протеазы, ингибитор слияния, антагонист CCR5, ингибитор интегразы, ингибитор пост-прикрепления или фармакокинетический усилитель. В некоторых вариантах осуществления, ART включает два или более из нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, не-нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, ингибитора протеазы, ингибитора слияния, антагониста CCR5, ингибитора интегразы, ингибитора пост-прикрепления и фармакокинетического усилителя. В некоторых вариантах осуществления, ART включает три или более из нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, не-нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, ингибитора протеазы, ингибитора слияния, антагониста CCR5, ингибитора интегразы, ингибитора пост-прикрепления и фармакокинетического усилителя. В некоторых вариантах осуществления, ART включает четыре или более из нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, не-нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, ингибитора протеазы, ингибитора слияния, антагониста CCR5, ингибитора интегразы, ингибитора пост-прикрепления и фармакокинетического усилителя. В некоторых вариантах осуществления, ART включает один или более из абакавира, эмцитрабина, ламивудина, тенофовира дозопроксила fumarата, зидовудина, доравирина, эфавиренца, этравирена, невирапина, рилпивирена, атазанавира, дарунавира, фосампренавира, ритонавира, саквинавира, типранавира,

энфувиртида, маравирока, долутегравира, ралтегравира, ибализумаба и кобицистата. В некоторых вариантах осуществления, введение конъюгата антитело-лекарственное средство приводит к снижению вирусной нагрузки ВИЧ у субъекта по сравнению с вирусной нагрузкой до введения конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления, вирусную нагрузку ВИЧ оценивают путем измерения ДНК ВИЧ, ассоциированной с CD4<sup>+</sup> Т-клетками. В некоторых вариантах осуществления, вирусную нагрузку ВИЧ оценивают путем измерения РНК ВИЧ, ассоциированной с CD4<sup>+</sup> Т-клетками. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет вирусную нагрузку менее или равную 50 копиям частиц вируса ВИЧ на мл плазмы крови (<50 копий/мл) через по меньшей мере 24 недели, по меньшей мере 48 недель или по меньшей мере 96 недель после введения конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления, введение конъюгата антитело-лекарственное средство приводит к элиминации ВИЧ инфекции у субъекта. В некоторых вариантах осуществления, введение конъюгата антитело-лекарственное средство приводит к снижению количества Treg клеток по отношению к их количеству до введения конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления, Treg клетки являются CD4<sup>+</sup>. В некоторых вариантах осуществления, Treg клетки являются CD30<sup>+</sup>. В некоторых вариантах осуществления, введение конъюгата антитело-лекарственное средство приводит к уменьшению числа Т-клеток памяти по сравнению с числом до введения конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления, Т-клетки памяти являются CD4<sup>+</sup>. В некоторых вариантах осуществления, Т-клетки памяти являются CD30<sup>+</sup>. В некоторых вариантах осуществления, введение конъюгата антитело-лекарственное средство приводит к увеличению числа CD4<sup>+</sup> Т-клеток по сравнению с количеством до введения конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления, субъектом является человек.

Изобретение также относится к набору, включающему (а) дозу в диапазоне от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 500 мг конъюгата антитело-лекарственное средство, которое связывается с CD30, где конъюгат антитело-лекарственное средство содержит анти-CD30 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированный с метил эристрамином, или его функциональным аналогом, или его функциональным производным; и (b) инструкции по применению конъюгата антитело-лекарственное средство в соответствии с любым из вариантов осуществления в настоящем изобретении.

Изобретение также относится к применению конъюгата антитело-лекарственное средство, который связывается с CD30, для получения лекарственного средства для применения в любом из вариантов осуществления в настоящем изобретении.

Изобретение также относится к конъюгату антитело-лекарственное средство, который связывается с CD30, для применения в любом из вариантов осуществления в настоящем изобретении.

Изобретение также относится к способу увеличения числа CD4<sup>+</sup> Т-клеточных лимфоцитов у субъекта, инфицированного вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ),

включающему введение субъекту конъюгата антитело-лекарственное средство, где конъюгат антитело-лекарственное средство содержит анти-CD30 антитело или его антигенсвязывающую часть, конъюгированное с монометил ауристатином. Изобретение также относится к способу увеличения числа CD4<sup>+</sup> Т-клеточных лимфоцитов у субъекта, инфицированного вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), состоящему по существу из введения субъекту конъюгата антитело-лекарственное средство, где конъюгат антитело-лекарственное средство содержит анти-CD30 антитело или его антигенсвязывающую часть, конъюгированное с монометил ауристатином. Изобретение также относится к способу увеличения числа CD4<sup>+</sup> Т-клеточных лимфоцитов у субъекта, инфицированного вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), состоящему из введения субъекту конъюгата антитело-лекарственное средство, где конъюгат антитело-лекарственное средство содержит анти-CD30 антитело или его антигенсвязывающую часть, конъюгированное с монометил ауристатином. В некоторых вариантах осуществления, ВИЧ инфекция представляет собой инфекцию ВИЧ-1. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет количество CD4<sup>+</sup> Т-клеточных лимфоцитов <200 клеток/мкл до введения конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет количество CD4<sup>+</sup> Т-клеточных лимфоцитов >50 клеток/мкл до введения конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления, субъект имел вирусную нагрузку ВИЧ в плазме ≤50 копий/мл в течение по меньшей мере 6 месяцев до введения конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления, субъект имел вирусную нагрузку ВИЧ в плазме ≤50 копий/мл в течение по меньшей мере 12 месяцев до введения конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления, субъект имел вирусную нагрузку ВИЧ в плазме ≤50 копий/мл в течение по меньшей мере 24 месяцев до введения конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления, субъект не имеет гематологического рака на момент время введения конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления, субъект не имел гематологический рак в течение по меньшей мере 12 месяцев до введения конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления, субъект не имел гематологический рак в течение по меньшей мере 24 месяцев до введения конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления, гематологический рак выбран из группы, состоящей из классической лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, кожной Т-клеточной лимфомы (CTCL) и анапластической крупноклеточной лимфомы (ALCL). В некоторых вариантах осуществления, гематологический рак представляет собой классическую лимфому Ходжкина. В некоторых вариантах осуществления, классическая лимфома Ходжкина представляет собой стадию ПА с массивной лимфаденопатией, стадию ПВ, стадию III или стадию IV классической лимфомы Ходжкина. В некоторых вариантах осуществления, анапластическая крупноклеточная лимфома (ALCL) представляет собой системную анапластическую крупноклеточную лимфому (sALCL). В некоторых вариантах осуществления, анапластическая крупноклеточная лимфома (ALCL) представляет собой

первичную кожную анапластическую крупноклеточную лимфому (pcALCL). В некоторых вариантах осуществления, кожная Т-клеточная лимфома (CTCL) представляет собой грибовидный микоз (MF). В некоторых вариантах осуществления, грибовидный микоз (MF) представляет собой CD30-положительный грибовидный микоз (MF). В некоторых вариантах осуществления, анти-CD30 антитело конъюгата антитело-лекарственное средство содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, где вариабельная область тяжелой цепи содержит:

- (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1;
  - (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2; и
  - (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3; и
- где вариабельная область легкой цепи содержит:

- (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4;
- (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5; и
- (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6.

В некоторых вариантах осуществления, анти-CD30 антитело конъюгата антитело-лекарственное средство содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления, анти-CD30 антитело конъюгата антитело-лекарственное средство содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления, анти-CD30 антитело конъюгата антитело-лекарственное средство содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления, анти-CD30 антитело конъюгата антитело-лекарственное средство содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления, анти-CD30 антитело представляет собой AC10. В некоторых вариантах осуществления, анти-CD30 антитело представляет собой sAC10. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат антитело-лекарственное средство дополнительно содержит линкер между анти-CD30 антителом или его антигенсвязывающей частью и монометил ауристатином. В некоторых вариантах осуществления, линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер. В некоторых

вариантах осуществления, расщепляемый пептидный линкер имеет формулу: -МС-vc-РАВ-. В некоторых вариантах осуществления, монометил ауристатин представляет собой монометил ауристатин Е (ММАЕ). В некоторых вариантах осуществления, монометил ауристатин представляет собой монометил ауристатин F (ММАF). В некоторых вариантах осуществления, конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой брентуксимаб ведотин. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе от приблизительно 1,2 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе от 1,2 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 0,9 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 0,9 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат антитело-лекарственное средство вводят один раз приблизительно каждые 2 недели. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат антитело-лекарственное средство вводят один раз каждые 2 недели. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат антитело-лекарственное средство вводят один раз каждые 2 недели. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в течение четырех 2-недельных циклов лечения. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат антитело-лекарственное средство вводят субъекту путем внутривенной инфузии. В некоторых вариантах осуществления, внутривенная инфузия представляет собой приблизительно 30-минутную инфузию. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет ожидаемую продолжительность жизни более 9 месяцев до введения конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления, субъект получал антиретровирусную терапию (ART) в течение по меньшей мере 24 недель до введения конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления, субъект получал ART в течение по меньшей мере 12 месяцев до введения конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления, субъект получал ART в течение по меньшей мере 24 месяцев до введения конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в сочетании с ART. В некоторых вариантах осуществления, ART представляет собой нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, не-нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, ингибитор протеазы, ингибитор слияния, антагонист CCR5, ингибитор интегразы, ингибитор пост-прикрепления или фармакокинетический усилитель. В некоторых вариантах осуществления, ART включает два или более из нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, не-нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, ингибитора протеазы, ингибитора слияния, антагониста CCR5, ингибитора интегразы, ингибитора пост-прикрепления и фармакокинетического усилителя. В некоторых вариантах осуществления, ART включает три или более из нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, не-нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, ингибитора протеазы, ингибитора слияния,

антагониста CCR5, ингибитора интегразы, ингибитора пост-прикрепления и фармакокинетического усилителя. В некоторых вариантах осуществления, ART включает четыре или более из нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, не-нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, ингибитора протеазы, ингибитора слияния, антагониста CCR5, ингибитора интегразы, ингибитора пост-прикрепления и фармакокинетического усилителя. В некоторых вариантах осуществления, ART включает один или более из абакавира, эмцитрабина, ламивудина, тенофовира дозопроксила fumarата, зидовудина, доравирина, эфавиренца, этравирина, невирапина, рилпивирина, атазанавира, дарунавира, фосампренавира, ритонавира, саквинавира, типранавира, энфувиртида, маравирока, долутегравира, ралтегравира, ибализумаба и кобицистата. В некоторых вариантах осуществления, ART не включает сильный ингибитор CYP3A4. В некоторых вариантах осуществления, ART не включает сильный ингибитор P-gp. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат антитело-лекарственное средство приводит к увеличению числа CD4<sup>+</sup> Т-клеточных лимфоцитов у субъекта выше 200 клеток/мкл. В некоторых вариантах осуществления, введение конъюгата антитело-лекарственное средство приводит к увеличению числа CD4<sup>+</sup> Т-клеточных лимфоцитов по меньшей мере на 50 клеток/мкл по отношению к количеству CD4<sup>+</sup>Т-лимфоцитов до введения. В некоторых вариантах осуществления, введение конъюгата антитело-лекарственное средство приводит к увеличению числа CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов у субъекта по сравнению с CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами до введения. В некоторых вариантах осуществления, введение конъюгата антитело-лекарственное средство приводит к снижению количества Treg клеток относительно количества до введения конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления, Treg клетки являются CD4<sup>+</sup>. В некоторых вариантах осуществления, Treg клетки являются CD30<sup>+</sup>. В некоторых вариантах осуществления, введение конъюгата антитело-лекарственное средство приводит к уменьшению количества Т клеток памяти относительно количества до введения конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления, Т клетки памяти являются CD4<sup>+</sup>. В некоторых вариантах осуществления, Т клетки памяти являются CD30<sup>+</sup>. В некоторых вариантах осуществления, субъекту не вводили конъюгат антитело-лекарственное средство до введения для увеличения числа CD4<sup>+</sup> Т-клеточных лимфоцитов у субъекта. В некоторых вариантах осуществления, субъектом является человек.

Изобретение также относится к набору, включающему (а) дозу в диапазоне от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 500 мг конъюгата антитело-лекарственное средство, которое связывается с CD30, где конъюгат антитело-лекарственное средство содержит анти-CD30 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированный с метил ауристатином, или его функциональным аналогом, или его функциональным производным; и (b) инструкции по применению конъюгата антитело-лекарственное средство в соответствии с любым из вариантов осуществления в настоящем изобретении.

Изобретение также относится к применению конъюгата антитело-лекарственное средство, который связывается с CD30, для получения лекарственного средства для

применения в любом из вариантов осуществления в настоящем изобретении.

Изобретение также относится к конъюгату антитело-лекарственное средство, который связывается с CD30, для применения в любом из вариантов осуществления в настоящем изобретении.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На ФИГ. 1А-1В представлены графики, показывающие влияние различных концентраций брентуксимаба ведотина (BV) на общее количество жизнеспособных клеток в различных популяциях Т-клеток (ФИГ. 1А) или количество CD30<sup>+</sup> жизнеспособных клеток в различных популяциях Т-клеток (ФИГ. 1В). Различные популяции Т-клеток показаны как Treg (●), наивные CD4 (◆), CD4 памяти (▲), наивные CD8 (▼) и CD8 памяти (■). Данные представлены в виде числа жизнеспособных клеток относительно необработанного контроля.

На ФИГ. 2А-2В представлены графики, показывающие экспрессию CD30 и CD30L в различных популяциях Т-клеток с течением времени при мониторинге с помощью проточной цитометрии. ФИГ. 2А представляет типовой график проточной цитометрии в течение 3-дневного периода активации. ФИГ. 2В показывает долю каждой популяции Т-клеток, которые являются CD30<sup>+</sup>, с течением времени. Различные популяции Т-клеток отображаются как Treg (●), наивные CD4 (◆), CD4 памяти (▲), наивные CD8 (▼) и CD8 памяти (■).

На ФИГ. 3А-3В представлены графики, показывающие истечение родамина 123 в зависимости от времени в различных популяциях Т-клеток, измеренный с помощью проточной цитометрии. На ФИГ. 3А показан истечение родамина 123 при 37°C в Treg, наивных CD4 (CD4 TN), CD4 памяти (CD4 TМЕМ), наивных CD8 (CD8 ТМ) и CD8 памяти (CD8 ТМЕМ). На ФИГ. 3В показан истечение родамина в течение 3 часов в различных популяциях Т-клеток. Различные популяции Т-клеток показаны как Treg (●), наивные CD4 (◆), CD4 памяти (▲), наивные CD8 (▼) и CD8 памяти (■).

На ФИГ. 4 представлен график, показывающий эффекты лечения различных популяций Т-клеток титрованием свободного монометила ауристатина Е (ММАЕ) в течение 4 дней. Различные популяции Т-клеток показаны как Treg (●), наивные CD4 (◆), CD4 памяти (▲), наивные CD8 (▼) и CD8 памяти (■).

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

##### **I. Определения**

Чтобы настоящее описание можно было легче понять, сначала даны определения некоторых терминов. При использовании в настоящей заявке, если иное прямо не предусмотрено в настоящем изобретении, каждый из следующих терминов должен иметь значение, изложенное ниже. Дополнительные определения изложены по всему описанию.

Термин «и/или», используемый в настоящем изобретении, следует рассматривать как конкретное описание каждой из двух указанных характеристик или компонентов с или без других. Таким образом, термин «и/или», используемый в такой фразе, как «А и/или В» в настоящем изобретении включает «А и В», «А или В», «А» (отдельно) и «В» (отдельно).

Аналогично, термин «и/или», используемый в таких фразах, как «А, В и/или С», предназначен для охвата каждого из следующих аспектов: А, В и С; А, В или С; А или С; А или В; В или С; А и С; А и В; В и С; А (отдельно); В (отдельно) и С (отдельно).

Подразумевается, что аспекты и варианты осуществления, изобретения, описанные в настоящем изобретении, включают «включающие», «состоящие из» и «состоящие по существу из» аспектов и вариантов осуществления.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем изобретении, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области, к которой относится настоящее описание. Например, Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; и The Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press, являются для специалиста в данной области техники общим словарем многих терминов, используемых в этом описании.

Единицы, префиксы и символы обозначены в форме, принятой Международной системой единиц (SI). Диапазоны чисел включают числа, определяющие диапазон. Заголовки, представленные в настоящем изобретении, не являются ограничениями различных аспектов описания, которые могут быть использованы со ссылкой на спецификацию в целом. Соответственно, термины, определенные непосредственно ниже, более полно определяются со ссылкой на спецификацию в целом.

"CD30" или "TNFRSF8" относится к рецептору, который является членом суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли. CD30 представляет собой трансмембранный гликопротеин, экспрессируемый на активированных CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клетках и В-клетках, и на инфицированных вирусом лимфоцитах. CD30 взаимодействует с TRAF2 и TRAF3 для опосредования трансдукции сигнала, что приводит к активации NF-κB. CD30 действует как положительный регулятор апоптоза, и было показано, что он ограничивает пролиферативный потенциал аутореактивных CD8 эффекторных Т-клеток. CD30 также экспрессируется различными формами лимфомы, включая лимфому Ходжкина (CD30 экспрессируется клетками Рида-Штернберга) и неходжкинскую лимфому (*например*, диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), периферическую Т-клеточную лимфому (PTCL) и кожную Т-клеточную лимфому (CTCL).

Термины «Treg» или «регуляторные Т-клетки» относятся к CD4<sup>+</sup> Т-клеткам, которые подавляют пролиферацию CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеток и/или эффекторную функцию, или которые иным образом подавляют иммунный ответ. Существенно, Treg могут подавлять иммунные ответы, опосредованные естественными клетками-киллерами, естественными Т-клетками-киллерами, а также другими иммунными клетками.

Термины «регуляторная функция Т-клеток» или «функция Treg» используются взаимозаменяемо для обозначения любой биологической функции Treg, которая приводит к снижению пролиферации CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> или CD8<sup>+</sup> Т-клеток или к снижению эффекторного Т-клеточно-опосредованного иммунного ответа. Функция Treg может быть измерена с

помощью методов, установленных в данной области техники. Неограничивающие примеры полезных анализов *in vitro* для измерения функции Treg включают анализы супрессии Transwell, а также анализы *in vitro*, в которых обычные Т-клетки (Tconv) и Treg-мишени, очищенные из периферической крови человека или пуповинной крови (или селезенки или лимфатических узлов мышей), необязательно активируются гранулами, покрытыми анти-CD3<sup>+</sup> анти-CD28 (или антигенпрезентирующими клетками (APC), такими как, например, облученные спленоциты или очищенные дендритные клетки (DC) или облученные РВМС) с последующим обнаружением *in vitro* обычной пролиферации Т-клеток (например, путем измерения включения радиоактивных нуклеотидов (таких как, например, [<sup>3</sup>H]-тимидин) или флуоресцентных нуклеотидов, или с помощью набора Cayman Chemical MTT Cell Proliferation Assay Kit, или путем мониторинга разведения сложного эфира зеленого флуорохрома CFSE или красителя Semapharhodafuor (SNARF-1) с помощью проточной цитометрии). Другие распространенные анализы измеряют ответы Т-клеток на цитокины. Функции Treg включают анализы на животных моделях заболеваний, в которых Treg играют важную роль, включая, например, (1) модель гомеостаза (с использованием нативных гомеостатически размножающихся CD4<sup>+</sup> Т-клеток в качестве клеток-мишеней, которые в первую очередь подавляются Treg), (2) модель восстановления воспалительного заболевания кишечника (IBD) (с использованием Th1 Т-клеток (Th17) в качестве клеток-мишеней, которые в первую очередь подавляются Treg), (3) модель экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЕАЕ) (с использованием Th1 7 и Th1 Т-клеток в качестве клеток-мишеней, которые в первую очередь подавляются Treg), (4) модель меланомы В16 (подавление противоопухолевого иммунитета) (с использованием CD8<sup>+</sup> Т-клеток в качестве клеток-мишеней, которые в первую очередь подавляются Treg), (5) подавление воспаления толстой кишки при адоптивном трансферном колите, где наивные CD4<sup>+</sup>CD45RB<sup>M</sup> Tconv клетки переносят мышам RagV, и (6) спасательная модель Foxp3 (с использованием лимфоцитов в качестве клеток-мишеней, которые в первую очередь подавляются Treg). Согласно одному протоколу, для всех моделей требуются мыши для донорных популяций Т-клеток, а также мыши Rag1<sup>-/-</sup> или Foxp3 для реципиентов. Более подробную информацию о различных полезных анализах см., например, в Collison and Vignali, *In Vitro Treg Suppression Assays*, Chapter 2 in *Regulatory T Cells: Methods and Protocols*, Methods in Molecular Biology, Kassiotis and Liston eds., Springer, 2011, 707:21-37; Workman et al, *In Vivo Treg Suppression Assays*, Chapter 9 in *Regulatory T Cells: Methods and Protocols*, Methods in Molecular Biology, Kassiotis and Liston eds., Springer, 2011, 119-156; Takahashi et al, *Int. Immunol*, 1998, 10: 1969-1980; Thornton et al, *J. Exp. Med.*, 1998, 188:287-296; Collison et al, *J. Immunol*, 2009, 182:6121-6128; Thornton and Shevach, *J. Exp. Med.*, 1998, 188:287-296; Asseman et al, *J. Exp. Med.*, 1999, 190:995-1004; Dieckmann et al, *J. Exp. Med.*, 2001, 193: 1303-1310; Belkaid, *Nature Reviews*, 2007, 7:875-888; Tang and Bluestone, *Nature Immunology*, 2008, 9:239-244; Bettini and Vignali, *Curr. Opin. Immunol*, 2009, 21:612-618; Dannull et al, *J Clin Invest*, 2005, 115(12):3623-33; Tsaknaridis, et al, *J Neurosci Res.*, 2003, 74:296-308.

Термин «иммунотерапия» относится к лечению субъекта, пораженного,

подверженного риску заражения или страдающего рецидивом заболевания, способом, включающим индукцию, усиление, подавление или иное изменение иммунного ответа.

«Введение» относится к физическому введению терапевтического агента субъекту с использованием любых различных способов и систем доставки, известных специалистам в данной области. Типовые способы введения включают внутривенный, внутримышечный, подкожный, внутрибрюшинный, спинальный или другой парентеральный пути введения, например, инъекцией или инфузией. Фраза «парентеральное введение», используемая в настоящем изобретении, означает способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включает, без ограничения, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, внутрелимфатическую, внутриочаговую, внутрикапсулярную, внутриорбитальную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, подкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную, эпидуральную и интрастеральную инъекцию и инфузию, а также электропорацию *in vivo*. Терапевтический агент может вводиться не парентеральным путем, или перорально. Другие не парентеральные пути включают местный, эпидермальный или мукозальный путь введения, например, интраназально, вагинально, ректально, сублингвально или местно. Введение также можно осуществлять, например, однократно, множество раз и/или в течение одного или нескольких продолжительных периодов.

Термины «исходный уровень» или «исходное значение», используемые в настоящем изобретении взаимозаменяемо, могут относиться к измерению или характеристике симптома перед введением терапии (*например*, конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, как описано в настоящем изобретении) или в начале введения терапии. Исходное значение можно сравнить с эталонным значением, чтобы определить уменьшение или улучшение симптома CD30-ассоциированного заболевания, рассматриваемого в настоящем изобретении (*например*, ВИЧ инфекции). Термины «эталон» или «эталонное значение» используемые в настоящем изобретении взаимозаменяемо, могут относиться к измерению или характеристике симптома после введения терапии (*например*, конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, как описано в настоящем изобретении). Эталонное значение может быть измерено один или более раз во время схемы введения или цикла лечения или по завершении схемы введения или цикла лечения. «Эталонное значение» может быть абсолютным значением; относительным значением; значением, которое имеет верхний и/или нижний предел; диапазоном значений; средним значением; медианным значением; средним значением; или значением по сравнению с исходным значением.

Точно так же, «исходное значение» может быть абсолютным значением; относительным значением; значением, которое имеет верхний и/или нижний предел; диапазоном значений; средним значением; медианным значением; средним значением; или значением по сравнению с эталонным значением. Эталонное значение и/или исходное значение могут быть получены от одного индивидуума, от двух разных индивидуумов или

от группы индивидуумов (*например*, группы из двух, трех, четырех, пяти или нескольких индивидуумов).

Используемый в настоящем изобретении термин «монотерапия» означает, что конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство является единственным средством против ВИЧ, вводимым субъекту в течение цикла лечения. Однако субъекту можно вводить другие терапевтические агенты. Например, противовоспалительные агенты или другие агенты, вводимые субъекту с ВИЧ для лечения симптомов, связанных с ВИЧ инфекцией, но не самой основной ВИЧ инфекции, включая, например, воспаление, боль, потерю веса и общее недомогание, можно вводить в течение периода монотерапии.

«Нежелательное явление» (АЕ), как используется в настоящем изобретении, представляет собой любой неблагоприятный и, как правило, непреднамеренный или нежелательный признак (включая аномальные лабораторные данные), симптом или заболевание, связанное с использованием медикаментозного лечения. Медикаментозное лечение может иметь одно или несколько ассоциированных АЕ, и каждое АЕ может иметь одинаковую или разную степень тяжести. Ссылка на способы, способные «изменить нежелательные явления», означает схему лечения, которая снижает частоту и/или тяжесть одного или нескольких АЕ, связанных с использованием другой схемы лечения.

«Серьезное нежелательное явление» или «SAE», используемое в настоящем изобретении, представляет собой нежелательное явление, которое соответствует одному из следующих критериев:

- Является летальным или опасным для жизни (как используется в определении серьезного нежелательного явления, «угрожающее жизни» относится к событию, при котором пациент находится в опасности смерти во время события; это не относится к событию, которое гипотетически могло бы вызвать смерть, если бы оно было более серьезным.

- Приводит к стойкой или значительной инвалидности/нетрудоспособности
- Представляет собой врожденную аномалию/врожденный дефект
- Является значимым с медицинской точки зрения, *т. е.* определяется как событие, которое подвергает опасности пациента или может потребовать медицинского или хирургического вмешательства для предотвращения одного из исходов, перечисленных выше. При принятии решения о том, является ли АЕ «медицински значимым», должны применяться медицинские и научные суждения.

- Требуется госпитализации в стационар или продления имеющейся госпитализации, за исключением следующего: 1) плановое лечение или мониторинг основного заболевания, не связанного с каким-либо ухудшением состояния; 2) рекомендуемое или предварительно запланированное лечение ранее существовавшего состояния, не связанного с показаниями, находящимися в стадии изучения, и которое не ухудшилось с момента подписания информированного согласия; и 3) социальные причины и кратковременная госпитализация взамен помощи ухаживающего лица при отсутствии ухудшения общего состояния больного.

Термин «иммуноглобулин» относится к классу структурно родственных гликопротеинов, состоящих из двух пар полипептидных цепей, одной пары легких (L) низкомолекулярных цепей и одной пары тяжелых (H) цепей, где все четыре соединены между собой дисульфидными связями. Структура иммуноглобулинов хорошо охарактеризована. См., например, *Fundamental Immunology Ch. 7* (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989)). Коротко, каждая тяжелая цепь обычно состоит из переменной области тяжелой цепи (сокращенно  $V_H$  или  $VH$ ) и константной области тяжелой цепи ( $C_H$  или  $CH$ ). Константная область тяжелой цепи обычно состоит из трех доменов:  $C_{H1}$ ,  $C_{H2}$  и  $C_{H3}$ . Тяжелые цепи, как правило, соединены между собой дисульфидными связями в так называемой «шарнирной области». Каждая легкая цепь обычно состоит из переменной области легкой цепи (сокращенной в настоящем изобретении как  $V_L$  или  $VL$ ) и константной области легкой цепи ( $C_L$  или  $CL$ ). Константная область легкой цепи обычно состоит из одного домена,  $C_L$ .  $CL$  может относиться к изотипу  $\kappa$  (каппа) или  $\lambda$  (лямбда). Термины «константный домен» и «константная область» используются в настоящем изобретении взаимозаменяемо. Иммуноглобулин может происходить из любого из общеизвестных изотипов, включая, но не ограничиваясь IgA, секреторным IgA, IgG и IgM. Подклассы IgG также хорошо известны специалистам в данной области и включают, но не ограничены ими, IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4 человека. «Изотип» относится к классу или подклассу антител (например, IgM или IgG1), который кодируется генами константной области тяжелой цепи.

Термин «переменная область» или «переменный домен» относится к домену антитела или легкой цепи, который участвует в связывании антитела с антигеном. Переменные области тяжелой цепи и легкой цепи ( $V_H$  и  $V_L$ , соответственно) нативного антитела может быть дополнительно разделено на области гипервариабельности (или гипервариабельные области, которые могут быть гипервариабельными по последовательности и/или форме структурно определенных петель), также называемые определяющими комплементарность областями (CDR), перемежающимися с областями, которые являются более консервативными, названными каркасными областями (FR). Термины «определяющие комплементарность области» и «CDR», синонимичные терминам «гипервариабельные области» или «HVR», относятся к не непрерывным последовательностям аминокислот в переменных областях антитела, которые придают антигенспецифичность и/или аффинность связывания. Как правило, имеется три CDR в каждой переменной области тяжелой цепи (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3) и три CDR в каждой переменной области легкой цепи (CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3). В данной области техники известно, что «каркасные области» и «FR» относятся к частям, не относящимся к CDR, переменных областей тяжелой и легкой цепей. Как правило, имеется четыре FR в каждой полноразмерной переменной области тяжелой цепи (FR-H1, FR-H2, FR-H3 и FR-H4) и четыре FR в каждой полноразмерной переменной области легкой цепи (FR-L1, FR-L2, FR-L3 и FR-L4). Внутри каждой  $V_H$  и  $V_L$ , три CDR и четыре FR обычно располагаются от амино-конца к карбокси-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4 (См. также Chothia and Lesk *J. Mol. Biol.*, 195, 901-917 (1987)).

Термин «антитело» (Ab) в контексте настоящего изобретения относится к молекуле иммуноглобулина, фрагменту молекулы иммуноглобулина или производному любого из них, которое обладает способностью специфически связываться с антигеном в типовых физиологических условиях с периодом полужизни, составляющим значительные периоды времени, такие как по меньшей мере приблизительно 30 мин, по меньшей мере приблизительно 45 мин, по меньшей мере приблизительно одного часа (ч), по меньшей мере приблизительно двух часов, по меньшей мере приблизительно четырех часов, по меньшей мере приблизительно восьми часов, по меньшей мере приблизительно 12 часов (ч), приблизительно 24 часов или более, приблизительно 48 часов или более, приблизительно трех, четырех, пяти, шести, семи или более дней и т. д., или любой другой соответствующий функционально определенный период (например, время, достаточное для индукции, стимуляции, усиления и/или модулирования физиологического ответа, связанного со связыванием антитела с антигеном, и/или время, достаточное для того, чтобы антитело приобрело эффекторную активность). Вариабельные области тяжелой и легкой цепей молекулы иммуноглобулина содержат связывающий домен, который взаимодействует с антигеном. Константные области антител (Ab) могут опосредовать связывание иммуноглобулина с тканями или факторами хозяина, включая различные клетки иммунной системы (такие как эффекторные клетки) и компоненты системы комплемента, такие как C1q, первый компонент классического пути активации комплемента. Антитело также может быть биспецифическим антителом, диателом, мультиспецифическим антителом или подобной молекулой.

Термин «моноклональное антитело», используемый в настоящем изобретении, относится к получению молекул антител, которые рекомбинантно продуцируются одной первичной аминокислотной последовательностью. Композиция моноклонального антитела проявляет единую специфичность связывания и аффинность к конкретному эпитопу. Соответственно, термин «моноклональное антитело» относится к антителам, проявляющим единую специфичность связывания, которые имеют вариабельные и константные области, полученные из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека. Моноклональные антитела человека могут быть созданы гибридомой, которая включает В-клетку, полученную от трансгенного или трансхромосомного животного, не являющегося человеком, такого как трансгенная мышь, имеющего геном, содержащий трансген тяжелой цепи человека и трансген легкой цепи, слитые с иммортализованной клеткой.

«Выделенное антитело» относится к антителу, которое по существу не содержит других антител, обладающих другой антигенной специфичностью (*например*, выделенное антитело, которое специфически связывается с CD30, по существу не содержит антител, которые специфически связываются с антигенами, отличными от CD30). Выделенное антитело которое специфически связывается с CD30, может, однако, иметь перекрестную реактивность с другими антигенами, такими как молекулы CD30 разных видов. Более того, выделенное антитело может по существу не содержать другой клеточный материал и/или химические вещества. В одном варианте осуществления, выделенное антитело включает

конъюгат антитела, присоединенный к другому агенту (*например*, низкомолекулярному лекарственному средству). В некоторых вариантах осуществления, выделенное анти-CD30 антитело включает конъюгат анти-CD30 антитела с низкомолекулярным лекарственным средством (*например*, MMAE или MMAF).

«Антитело человека» (HuMAb) относится к антителу, имеющему переменные области, в которых как FR, так и CDR происходят из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека. Кроме того, если антитело содержит константную область, константная область также получена из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека. Антитела человека по настоящему описанию могут включать аминокислотные остатки, не кодируемые последовательностями иммуноглобулина зародышевой линии человека (*например*, мутации, введенные случайным или сайт-специфическим мутагенезом *in vitro* или соматической мутацией *in vivo*). Однако термин «антитело человека» в настоящем изобретении не включает антитела, в которых последовательности CDR, происходящие полученные из зародышевой линии другого вида млекопитающих, такого как мышь, были привиты на каркасные последовательности человека. Термины «антитела человека» и «полностью человеческие антитела» и используются как синонимы.

Термин «гуманизированное антитело», используемый в настоящем изобретении, относится к генетически сконструированному нечеловеческому антителу, которое содержит константные домены антитела человека и нечеловеческие переменные домены, модифицированные таким образом, чтобы содержать высокий уровень гомологии последовательностей с переменными доменами человека. Это может быть достигнуто путем прививки шести определяющих комплементарность областей (CDR) нечеловеческих антител, которые вместе образуют антигенсвязывающий сайт, на гомологичную акцепторную каркасную область (FR) человека (см. WO92/22653 и EP0629240). Для полного восстановления аффинности связывания и специфичности исходного антитела, может потребоваться замена остатков каркаса исходного антитела (*т. е.* нечеловеческого антитела) каркасными областями человека (обратные мутации). Моделирование структурной гомологии может помочь идентифицировать аминокислотные остатки в каркасных областях, которые важны для связывающих свойств антитела. Таким образом, гуманизированное антитело может содержать нечеловеческие последовательности CDR, первичные каркасные области человека, необязательно содержащие одну или несколько аминокислотных обратных мутаций к нечеловеческой аминокислотной последовательности, и полностью человеческие константные области. Необязательно, для получения гуманизированного антитела могут быть применены дополнительные аминокислотные модификации, которые не обязательно являются обратными мутациями, с предпочтительными характеристиками, такими как аффинность и биохимические свойства.

Термин «химерное антитело», используемый в настоящем изобретении, относится к антителу, в котором переменная область получена от вида, отличного от человека (*например*, получена от грызунов), и константная область получена от другого вида, такого

как человек. Химерные антитела могут быть созданы с помощью конструирования антитела. Термин «конструирование антител» является общим для различных видов модификаций антител и представляет собой процесс, хорошо известный специалистам в данной области техники. В частности, химерное антитело может быть получено с использованием стандартных методов ДНК, как описано у Sambrook *et al.*, 1989, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, New York: Cold Spring Harbour Laboratory Press, Ch. 15. Таким образом, химерное антитело может быть генетически или ферментативно сконструированным рекомбинантным антителом. Специалисту в данной области техники обладает знаниями в области получения химерного антитела, и, таким образом, получение химерного антитела по настоящему изобретению может быть осуществлено способами, отличными от описанных в настоящем изобретении. Химерные моноклональные антитела для терапевтического применения разрабатываются для снижения иммуногенности антител. Они обычно могут содержать нечеловеческие (*например*, мышьиные) переменные области, которые специфичны в отношении представляющего интерес антигена, и константные домены тяжелой и легкой цепей человеческого антитела. Термины «переменная область» или «переменные домены», используемые в контексте химерных антител, относятся к области, которая содержит CDR и каркасные области как тяжелой, так и легкой цепей иммуноглобулина.

«Анти-антигенное антитело» относится к антителу, которое связывается с антигеном. Например, анти-CD30 антитело представляет собой антитело, которое связывается с антигеном CD30.

«Антигенсвязывающая часть» или «антигенсвязывающий фрагмент» антитела относится к одному или нескольким фрагментам антитела, которые сохраняют способность специфически связываться с антигеном, с которым связывается целое антитело. Примеры фрагментов антител (*например*, антигенсвязывающий фрагмент) включают, но не ограничены ими, Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')<sub>2</sub>; димера; линейные антитела; молекулы одноцепочечных антител (*например*, scFv); и мультиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител. Папаиновый перевар антител дает два идентичных антигенсвязывающих фрагмента, называемых «Fab» фрагментами, каждый из которых имеет один антигенсвязывающий сайт, и остаточный «Fc» фрагмент, название которого отражает его способность легко кристаллизоваться. Обработка пепсином дает F(ab')<sub>2</sub> фрагмент, который представляет собой два антигенсвязывающих сайта и все еще способен перекрестно сшивать антиген.

«Доля (%) идентичности последовательности» по отношению к последовательности эталонного полипептида определяется как доля аминокислотных остатков в последовательности-кандидате, которые идентичны аминокислотным остаткам в последовательности эталонного полипептида, после выравнивания последовательностей и введения гэпов, если необходимо, для достижения максимальной доли идентичности последовательности, и не рассматривая какие-либо консервативные замены как часть идентичности последовательности. Выравнивание для целей определения доли

идентичности аминокислотных последовательностей может быть проведено разными путями, известными специалистам в данной области техники, например, с помощью общедоступного компьютерного программного обеспечения, такого как BLAST, BLAST-2, ALIGN или Megalign (DNASTAR). Специалисты в данной области техники могут определить соответствующие параметры для выравнивания последовательностей, включая любые алгоритмы, необходимые для достижения максимального выравнивания по всей длине сравниваемых последовательностей. Например, % идентичности последовательности данной аминокислотной последовательности А относительно, с или к данной аминокислотной последовательности В (что можно альтернативно сформулировать как данная аминокислотная последовательность А, которая имеет или содержит определенный % идентичности последовательности к, с или против данной аминокислотной последовательности В) рассчитывается следующим образом:

$100 \text{ умножить на частное } X/Y$

где X представляет собой количество аминокислотных остатков, считающихся идентичными совпадениями последовательности в выравнивании А и В данной программы, и где Y представляет собой общее количество аминокислотных остатков в В. Следует понимать, что если длина аминокислотной последовательности А не равна длине аминокислотной последовательности В, % идентичности последовательности А к В не будет равен % идентичности последовательности В к А.

Используемые в настоящем изобретении термины «связывание», «связывает» или «специфически связывает» в контексте связывания антитела с заранее определенным антигеном обычно означают связывание с аффинностью, соответствующей  $K_D$  приблизительно  $10^{-6}$  М или менее, *например*,  $10^{-7}$  М или менее, *например*, приблизительно  $10^{-8}$  М или менее, *например*, приблизительно  $10^{-9}$  М или менее, приблизительно  $10^{-10}$  М или менее или приблизительно  $10^{-11}$  М или даже менее, по данным, *например*, методики биослойной интерферометрии (BLI) на приборе Octet HTX с использованием антитела в качестве лиганда и антигена в качестве анализируемого вещества, где антитело связывается с заданным антигеном с аффинностью, соответствующей  $K_D$ , которая, по меньшей мере в десять раз ниже, *например*, по меньшей мере в 100 раз ниже, *например*, по меньшей мере в 1000 раз ниже, *например*, по меньшей мере в 10000 раз ниже, *например*, по меньшей мере в 100000 раз ниже, чем его  $K_D$  связывания с неспецифическим антигеном (*например*, BSA, казеином), отличным от заданного антигена или близкородственного антигена. Количество, при котором  $K_D$  связывания ниже, зависит от  $K_D$  антитела так, что когда  $K_D$  антитела очень низкая, то величина, при которой  $K_D$  связывания с антигеном ниже, чем  $K_D$  связывания с неспецифическим антигеном, может быть, по меньшей мере 10000-кратной (то есть антитело является высокоспецифичным).

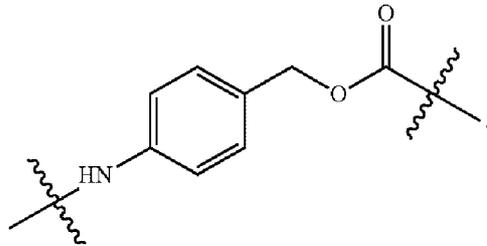
Термин « $K_D$ » (М), используемый в настоящем изобретении, относится к равновесной константе диссоциации конкретного взаимодействия антитело-антиген. Аффинность, используемая в настоящем изобретении, и  $K_D$  обратно пропорциональны, то есть более высокая аффинность предназначена для обозначения более низкой  $K_D$ , и более

низкая аффинность предназначена для обозначения более высокой  $K_D$ .

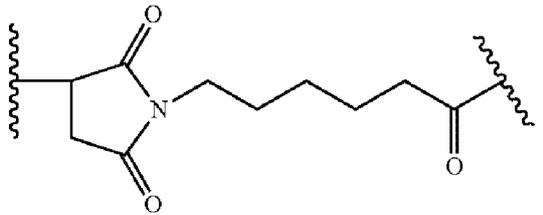
Термин «ADC» относится к конъюгату антитело-лекарственное средство, который в контексте настоящего изобретения относится к анти-CD30 антителу, которое связано с группой лекарственного средства (*например*, MMAE или MMAF), как описано в настоящей заявке.

Сокращения «vc» и «val-cit» относятся к дипептиду валин-цитруллин.

Сокращение «PAB» относится к саморасщепляющемуся спейсеру:



Сокращение «MC» относится к удлинителю малеимидакапроила:



Термин «Ab-MC-vc-PAB-MMAE» относится к антителу, конъюгированному с лекарственным средством MMAE через линкер MC-vc-PAB.

Термин «сAC10-MC-vc-PAB-MMAE» относится к химерному антителу AC10, конъюгированному с лекарственным средством MMAE через линкер MC-vc-PAB.

«Конъюгат анти-CD30 vc-PAB-MMAE антитело-лекарственное средство» относится к анти-CD30 антителу, конъюгированному с лекарственным средством MMAE через линкер, содержащий дипептид валин-цитруллин и саморасщепляющийся спейсер PAB, как показано в формуле (I) из патента США № 9,211,319.

«Лечение» или «терапия» субъекта или «лечение» субъекта относится к любому типу вмешательства или процесса, проводимого для, или к введению активного агента, субъекту, с целью обратить вспять, облегчить, улучшить, ингибировать, замедлить или предотвратить возникновение, прогрессирование, развитие, тяжесть или рецидив симптома, осложнения, состояния или биохимических признаков, связанных с заболеванием.

«Субъект» включает любого человека или животное, отличное от человека. Термин «животное, отличное от человека» включает, но не ограничен ими, позвоночных, таких как приматы, отличные от человека, овцы, собаки и грызуны, такие как мыши, крысы и морские свинки. В некоторых вариантах осуществления, субъектом является человек. Термины

«субъект», «пациент» и «индивидуум» используются в настоящем изобретении взаимозаменяемо.

«Эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» или «терапевтически эффективная доза» лекарственного средства или терапевтического агента представляет собой любое количество лекарственного средства, которое при применении отдельно или в сочетании с другим терапевтическим средством защищает субъекта от возникновения заболевания или способствует регрессу заболевания, о чем свидетельствует уменьшение тяжести симптомов заболевания, увеличение частоты и продолжительности бессимптомных периодов заболевания или предотвращение ухудшения состояния или инвалидности из-за болезни. Способность терапевтического агента способствовать регрессии заболевания может быть оценена с использованием множества способов, известных специалистам-практикам, например, на людях во время клинических испытаний, на системах животных моделей, прогнозирующих эффективность у людей, или путем анализа активности агента в анализах *in vitro*.

Используемый в настоящем изобретении термин «субтерапевтическая доза» означает дозу терапевтического соединения (*например*, антитела), которая ниже обычной, или типовой дозы терапевтического соединения при введении отдельно для лечения заболевания.

Терапевтически эффективное количество лекарственного средства включает «профилактически эффективное количество», которое представляет собой любое количество лекарственного средства, которое при введении отдельно или в комбинации с другим агентом субъекту с риском развития заболевания или страдающего рецидивом заболевания, ингибирует развитие или рецидив заболевания. В некоторых вариантах осуществления, профилактически эффективное количество полностью предотвращает развитие или рецидив заболевания. «Ингибирование» развития или рецидива заболевания означает либо уменьшение вероятности развития или рецидива заболевания, или полное предотвращение развития или рецидива заболевания.

Термин «доза, рассчитанная на вес», как упоминается в настоящем изобретении, означает, что доза, вводимая пациенту, рассчитывается на основе массы тела пациента. Например, когда пациенту с массой тела 60 кг требуется 3 мг/кг анти-CD30-антитела, можно рассчитать и использовать соответствующее количество анти-CD30-антитела (*т.е.* 180 мг) для введения.

Использование термина «базовая доза» в отношении способов и доз согласно настоящему описанию означает дозу, которую вводят пациенту независимо от веса или площади поверхности тела (BSA) пациента. Таким образом, базовая доза не представлена как доза в мг/кг, а скорее как абсолютное количество агента (*например*, анти-CD30 антитела). Например, человек с массой тела 60 кг и человек с массой тела 100 кг получают одинаковую дозу антитела (*например*, 240 мг анти-CD30-антитела).

Фраза «фармацевтически приемлемый» указывает на то, что вещество или композиция должны быть совместимы химически и/или токсикологически с другими

ингредиентами, входящими в состав, и/или с млекопитающим, которого им лечат.

Фраза «фармацевтически приемлемая соль», используемая в настоящем изобретении, относится к фармацевтически приемлемым органическим или неорганическим солям соединения по изобретению. Примеры солей включают, но не ограничены ими, сульфат, цитрат, ацетат, оксалат, хлорид, бромид, йодид, нитрат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, изоникотинат, лактат, салицилат, кислый цитрат, тартрат, олеат, таннат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкуронат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат «мезилат», этансульфонат, бензолсульфонат, /?-толуолсульфонат, памоатные соли(т.е. 1,Г-метилен-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)), соли щелочных металлов (например, натрия и калия), соли щелочноземельных металлов (например, магния) и соли аммония. Фармацевтически приемлемая соль может включать включение другой молекулы, такой как ион ацетата, ион сукцината или другой противоион. Противоион может быть любой органической или неорганической группой, которая стабилизирует заряд исходного соединения. Кроме того, фармацевтически приемлемая соль может иметь более одного заряженного атома в своей структуре. Случаи, когда несколько заряженных атомов являются частью фармацевтически приемлемой соли, могут иметь несколько противоионов. Следовательно, фармацевтически приемлемая соль может иметь один или более заряженных атомов и/или один или более противоионов.

Использование альтернативы (*например*, «или») следует понимать как означающую любую из альтернатив, обе или любую их комбинацию. Используемый в настоящем изобретении неопределенный артикль «а» или «an» следует понимать как относящийся к «одному или нескольким» любым перечисленным или пронумерованным компонентам.

Термины «приблизительно» или «состоящий по существу из» относятся к значению или составу, которые находятся в пределах допустимого диапазона погрешности для конкретного значения или состава, как определено специалистом в данной области техники, который будет частично зависеть от того, как значение или композиция измеряется или определяется, *т. е.* ограничений системы измерения. Например, «приблизительно» или «содержащий по существу» может означать в пределах 1 или более 1 стандартного отклонения в соответствии с практикой в данной области техники. Альтернативно, «приблизительно» или «содержащий по существу» может означать диапазон до 20%. Кроме того, особенно в отношении биологических систем или процессов, термины могут означать величину вплоть до 5-кратного значения. Когда конкретные значения или композиции представлены в заявке и формуле изобретения, если не указано иное, следует полагать, что значения «приблизительно» или «содержащий по существу» находятся в допустимом диапазоне ошибок для этого конкретного значения или состава.

Термины «приблизительно раз в неделю», «приблизительно раз в две недели», «приблизительно раз в три недели» или любые другие аналогичные термины интервала введения, используемые в настоящем изобретении, означают приблизительные числа. «Приблизительно раз в неделю» может включать каждые семь дней  $\pm$  один день, *т. е.*

каждые шесть дней или каждые восемь дней. «Приблизительно раз в две недели» может включать каждые четырнадцать дней  $\pm$  два дня, *т. е.* от каждых двенадцати дней до каждых четырнадцати дней. «Приблизительно раз в три недели» может включать каждые двадцать один день  $\pm$  три дня, *т. е.* от каждых восемнадцати дней до каждых двадцати четырех дней. Аналогичные приближения применимы, например, к одному разу приблизительно каждые четыре недели, одному разу приблизительно каждые пять недель, одному разу приблизительно каждые шесть недель и одному разу приблизительно каждые двенадцать недель. В некоторых вариантах осуществления, интервал введения один раз приблизительно каждые шесть недель или один раз приблизительно каждые двенадцать недель означает, что первую дозу можно вводить в любой день первой недели, а затем следующую дозу можно вводить в любой день шестой или двенадцатой недели, соответственно. В других вариантах осуществления, интервал введения один раз приблизительно каждые шесть недель или один раз приблизительно каждые двенадцать недель означает, что первая доза вводится в определенный день первой недели (*например*, в понедельник), а затем следующая доза вводится в тот же день шестой или двенадцатой недели. недели (*т. е.* понедельник), соответственно.

Как описано в настоящем изобретении, любой диапазон концентраций, диапазон долей, диапазон отношений или диапазон целых чисел следует понимать как включающий значение любого целого числа в пределах указанного диапазона и, при необходимости, его части (*например*, одну десятую и одну сотую целого числа), если не указано иное.

Различные аспекты раскрытия описаны более подробно в следующих подразделах.

## **II. Анти-CD30 антитела и конъюгаты антитело-лекарственное средство**

### *A. Анти-CD30-антитело*

В одном аспекте, в терапии по настоящему изобретению используют анти-CD30 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. Рецепторы CD30 являются членами суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли, участвующими в ограничении пролиферативного потенциала аутореактивных CD8 эффекторных Т-клеток. Антитела, таргетирующие CD30, потенциально могут быть либо агонистами, либо антагонистами этой CD30-опосредованной активности. В некоторых вариантах осуществления, анти-CD30 антитело конъюгировано с терапевтическим агентом (*например*, конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство).

Анти-CD30 mAb мыши, известные в данной области техники, были получены путем иммунизации мышей клеточными линиями болезни Ходжкина (HD) или очищенным антигеном CD30. AC10, первоначально названный C10 (Bowen et al., 1993, J. Immunol. 151:5896-5906), отличается тем, что это анти-CD30 mAb, которое было получено против hum NK-подобной клеточной линии, YT (Bowen et al., 1993, J. Immunol. 151:5896-5906). Изначально, сигнальная активность mAb подтверждается подавлением экспрессии молекул CD28 и CD45 на клеточной поверхности, активацией экспрессии CD25 на клеточной поверхности и индукцией гомотипической адгезии после связывания C10 с клетками YT. Последовательности антитела AC10 представлены в SEQ. ID NO:1-16. См. также патент

США № 7,090,843, включенный в настоящее описание посредством ссылки.

Как правило, анти-CD30-антитела по настоящему изобретению связывают CD30, *например*, CD30 человека, и оказывают цитостатическое и цитотоксическое действие на клетки, экспрессирующие CD30. Анти-CD30-антитела по настоящему изобретению предпочтительно являются моноклональными и могут быть мультиспецифическими, человеческими, гуманизированными или химерными антителами, одноцепочечными антителами, Fab-фрагментами, F(ab')-фрагментами, фрагментами, продуцируемыми библиотекой экспрессии Fab, и CD30-связывающими фрагментами любого из вышеперечисленных. В некоторых вариантах осуществления, анти-CD30 антитела по настоящему изобретению специфически связывают CD30. Молекулы иммуноглобулина по настоящему изобретению могут относиться к любому типу (*например*, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA и IgY), классу (*например*, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2) или подклассу молекул иммуноглобулина.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, анти-CD30-антитела представляют собой антигенсвязывающие фрагменты (*например*, антигенсвязывающие фрагменты человека), как описано в настоящем изобретении, и включают, но не ограничены ими, Fab, Fab' и F(ab')<sub>2</sub>, Fd, одноцепочечные Fv (scFv), одноцепочечные антитела, Fv с дисульфидными связями (sdFv) и фрагменты, содержащие домен V<sub>L</sub> или V<sub>H</sub>. Антигенсвязывающие фрагменты, включая одноцепочечные антитела, могут содержать переменные области по отдельности или в комбинации со всем или частью следующего: шарнирная область, домены CH1, CH2, CH3 и CL. В настоящее изобретение также включены антигенсвязывающие фрагменты, содержащие любую комбинацию переменной(ых) области(ей) с шарнирной областью, домены CH1, CH2, CH3 и CL. В некоторых вариантах осуществления, анти-CD30 антитела или их антигенсвязывающие фрагменты представляют собой антитела человека, мыши (*например*, мыши и крысы), ослы, овцы, кролика, козы, морской свинки, верблюдовых, лошади или курицы.

Анти-CD30 антитела по настоящему изобретению могут быть моноспецифическими, биспецифическими, триспецифическими или более мультиспецифическими. Мультиспецифические антитела могут быть специфичными к разным эпитопам CD30 или могут быть специфичными как к CD30, так и к гетерологичному белку. *См.*, *например*, публикации PCT WO 93/17715; WO 92/08802; WO 91/00360; WO 92/05793; Tutt, *et al.*, 1991, J. Immunol. 147:60-69; патенты США №№ 4,474,893; 4,714,681; 4,925,648; 5,573,920; 5,601,819; Kostelny *et al.*, 1992, J. Immunol. 148:1547-1553.

Анти-CD30 антитела по настоящему изобретению могут быть описаны или указаны в терминах конкретных CDR, которые они содержат. В некоторых вариантах осуществления, антитела по настоящему изобретению содержат одну или несколько CDR AC10. Точные границы аминокислотной последовательности данной CDR или FR можно легко определить с помощью любой из ряда хорошо известных схем, в том числе

описанных Kabat *et al.* (1991), “Sequences of Proteins of Immunological Interest,” 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (схема нумерации «Kabat»); Al-Lazikani *et al.*, (1997) *JMB* 273,927-948 (схема нумерации «Chothia»); MacCallum *et al.*, *J. Mol. Biol.* 262:732-745 (1996), “Antibody-antigen interactions: Contact analysis and binding site topography,” *J. Mol. Biol.* 262, 732-745 (схема нумерации «Contact»); Lefranc MP *et al.*, “IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains,” *Dev Comp Immunol*, 2003 Jan;27(1):55-77 (схема нумерации «IMGT»); Honegger A and Plückthun A, “Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains: an automatic modeling and analysis tool,” *J Mol Biol*, 2001 Jun 8;309(3):657-70 (схема нумерации «Aho»); и Martin *et al.*, “Modeling antibody hypervariable loops: a combined algorithm,” *PNAS*, 1989, 86(23):9268-9272 (схема нумерации «AbM»). Границы данной CDR могут варьировать в зависимости от схемы, используемой для идентификации. В некоторых вариантах осуществления, «CDR» или «определяющая комплементарность область», или индивидуально указанные CDR (*например*, CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3) данного антитела или его области (*например*, его варибельной области) следует понимать как включающие (или конкретную) CDR, как определено любой из вышеупомянутых схем. Например, если указано, что конкретная CDR (*например*, CDR-H3) содержит аминокислотную последовательность, соответствующего CDR в данной аминокислотной последовательности  $V_H$  или  $V_L$  области, необходимо понимать, что такая CDR имеет последовательность соответствующей CDR (*например*, CDR-H3) в пределах варибельной области, как определено любой из вышеупомянутых схем. Может быть указана схема идентификации конкретной CDR, или CDR могут быть определены, например, как CDR, определенные по способу Kabat, Chothia, AbM или IMGT.

Настоящее описание охватывает антитело или его производное, содержащее варибельный домен тяжелой или легкой цепи, где указанный варибельный домен содержит (а) набор из трех CDR, в котором указанный набор CDR происходит от моноклонального антитела AC10, и (б) набор из четырех каркасных областей, в которых указанный набор каркасных областей отличается от набора каркасных областей в моноклональном антителе AC10, и в которых указанное антитело или его производное иммуноспецифически связывается с CD30.

В одном аспекте, анти-CD30 антитело представляет собой AC10. В некоторых вариантах осуществления, анти-CD30 антитело представляет собой сAC10. сAC10 представляет собой химерное моноклональное антитело IgG1, которое специфически связывается с CD30. сAC10 индуцирует остановку роста CD30<sup>+</sup> клеточных линий *in vitro* и имеет заявленную противоопухолевую активность в мышинных моделях ксенотрансплантата болезни Ходжкина с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (SCID) См. Francisco *et al.*, *Blood* 102(4):1458-64 (2003). AC10 антитело и сAC10 антитело описаны в патенте США № 9,211,319 и патенте США № 7,090,843. сAC10 также известен как брентуксимаб.

В одном аспекте, представлены анти-CD30 антитела, которые конкурируют с AC10

антителом и/или сAC10 антителом, связывающимся с CD30. Также представлены анти-CD30-антитела, которые связываются с тем же эпитопом, что и AC10 антитело и сAC10 антитело.

В одном аспекте, изобретение относится к анти-CD30 антителу, содержащему 1, 2, 3, 4, 5 или 6 последовательностей CDR AC10 антитела. В другом аспекте, изобретение относится к анти-CD30 антителу, содержащему 1, 2, 3, 4, 5 или 6 последовательностей CDR сAC10 антитела. В некоторых вариантах осуществления, CDR представляет собой CDR Kabat или CDR Chothia.

В одном аспекте, изобретение относится к анти-CD30 антителу, содержащему переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, где переменная область тяжелой цепи содержит (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3, и/или где переменная область легкой цепи содержит (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4, (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6.

Анти-CD30 антитело, описанное в настоящем изобретении, может содержать любую подходящую последовательность каркасного переменного домена, при условии, что антитело сохраняет способность связывать CD30 (например, CD30 человека). Используемые в настоящем изобретении каркасные области тяжелой цепи обозначаются как «HC-FR1-FR4», и каркасные области легкой цепи обозначены как «LC-FR1-FR4». В некоторых вариантах осуществления, анти-CD30 антитело содержит каркасную последовательность переменного домена тяжелой цепи с последовательностями SEQ ID NO:9, 10, 11 и 12 (HC-FR1, HC-FR2, HC-FR3 и HC-FR4, соответственно). В некоторых вариантах осуществления, анти-CD30 антитело содержит каркасную последовательность переменного домена легкой цепи SEQ ID NO:13, 14, 15 и 16 (LC-FR1, LC-FR2, LC-FR3 и LC-FR4, соответственно).

В одном варианте осуществления, анти-CD30 антитело содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий каркасную последовательность и гиперпеременные области, где каркасная последовательность содержит HC-FR1-HC-FR4 аминокислотные последовательности SEQ ID NO:9 (HC-FR1), SEQ ID NO:10 (HC-FR2), SEQ ID NO:11 (HC-FR3) и SEQ ID NO:12 (HC-FR4), соответственно; CDR-H1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1; CDR-H2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2; и CDR-H3 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3.

В одном варианте осуществления, анти-CD30 антитело содержит переменный домен легкой цепи, содержащий каркасную последовательность и гиперпеременные области, где каркасная последовательность содержит LC-FR1-LC-FR4 аминокислотные последовательности SEQ ID NO:13 (LC-FR1), SEQ ID NO:14 (LC-FR2), SEQ ID NO:15 (LC-FR3) и SEQ ID NO:16 (LC-FR4), соответственно; CDR-L1 содержит аминокислотную

последовательность SEQ ID NO:4; CDR-L2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5; и CDR-L3 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6.

В некоторых вариантах осуществления, анти-CD30 антитела, описанные в настоящем изобретении, переменный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность

QIQLQQSGPEVVKPGASVKISCKASGYTFTDYYITWVKQKPGQGLEWIGWIYPGSGNTK  
YNEKFKGKATLTVDTSSSTAFMQLSSLTSEDVAVYFCANYGNYWFAYWGQGTQVTVS

A (SEQ ID NO:7), переменный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность

DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDFDGDSYMNWYQQKPGQPPKVLIIYAASNLE  
SGIPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQQSNEDPWTFGGGTKLEIK (SEQ ID  
NO:8).

В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антител, описанных в настоящем изобретении, последовательности CDR тяжелой цепи включают следующие:

- a) CDR-H1 (DYYIT (SEQ ID NO:1));
- b) CDR-H2 (WIYPGSGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO:2)); и
- c) CDR-H3 (YGNFYWFAY (SEQ ID NO:3)).

В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антител, описанных в настоящем изобретении, последовательности FR тяжелой цепи включают следующие:

- a) HC-FR1 (QIQLQQSGPEVVKPGASVKISCKASGYTFT (SEQ ID NO:9));
- b) HC-FR2 (WVKQKPGQGLEWIG (SEQ ID NO:10));
- c) HC-FR3 (KATLTVDTSSSTAFMQLSSLTSEDVAVYFCAN (SEQ ID NO:11)); и
- d) HC-FR4 (WGQGTQVTVSA (SEQ ID NO:12)).

В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антител, описанных в настоящем изобретении, последовательности CDR легкой цепи включают следующие:

- a) CDR-L1 (KASQSVDFDGDSYMN (SEQ ID NO:4));
- b) CDR-L2 (AASNLES (SEQ ID NO:5)); и
- c) CDR-L3 (QQSNEDPWT (SEQ ID NO:6)).

В некоторых вариантах осуществления анти-CD30 антител, описанных в настоящем изобретении, последовательности FR легкой цепи включают следующие:

- a) LC-FR1 (DIVLTQSPASLAVSSLGQRATISC (SEQ ID NO:13));
- b) LC-FR2 (WYQQKPGQPPKVLII (SEQ ID NO:14));
- c) LC-FR3 (GIPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYC (SEQ ID NO:15)); и
- d) LC-FR4 (FGGGTKLEIK (SEQ ID NO:16)).

В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к анти-CD30 антителу, которое связывается с CD30 (например, CD30 человека), где антитело содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, где антитело содержит:

- (a) переменный домен тяжелой цепи, содержащий:
  - (1) HC-FR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:9;

- (2) CDR -H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1;
- (3) HC-FR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10;
- (4) CDR -H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2;
- (5) HC-FR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11;
- (6) CDR -H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3; и
- (7) HC-FR4, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:12, и/или

(b) вариабельный домен легкой цепи, содержащий:

- (1) LC-FR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13;
- (2) CDR -L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4;
- (3) LC-FR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:14;
- (4) CDR -L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5;
- (5) LC-FR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15;
- (6) CDR -L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6; и
- (7) LC-FR4, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16.

В одном аспекте, изобретение относится к анти-CD30 антителу, содержащему вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7, и/или содержащее вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к анти-CD30 антителу, содержащему вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичность последовательности к аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7. В некоторых вариантах осуществления, вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичность последовательности к аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7, содержит замены (например, консервативные замены), вставки или делеции по сравнению с эталонной последовательностью и сохраняет способность связываться с CD30 (например, CD30 человека). В некоторых вариантах осуществления, от 1 до 10 аминокислот были заменены, вставлены и/или удалены в SEQ ID NO:7. В некоторых вариантах осуществления, замены, вставки или делеции (например, 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислот) встречаются в областях за пределами CDR (т.е. в FR). В некоторых вариантах осуществления, анти-CD30 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи SEQ ID NO:7, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, вариабельный домен тяжелой цепи содержит одну, две или три CDR, выбранные из: (a) CDR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, (b) CDR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и (c) CDR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3.

В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к анти-CD30 антителу, содержащему переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичность последовательности к аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления, переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичность последовательности к аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8, содержит замены (например, консервативные замены), вставки или делеции по сравнению с эталонной последовательностью и сохраняет способность связываться с CD30 (например, CD30 человека). В некоторых вариантах осуществления, от 1 до 10 аминокислот были заменены, вставлены и/или удалены в SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления, замены, вставки или делеции (например, 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислот) встречаются в областях за пределами CDR (т.е. в FR). В некоторых вариантах осуществления, анти-CD30 антитело содержит последовательность переменного домена легкой цепи SEQ ID NO:8, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, переменный домен легкой цепи содержит одну, две или три CDR, выбранные из: (a) CDR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4, (b) CDR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и (c) CDR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6.

В некоторых вариантах осуществления, анти-CD30 антитело содержит переменный домен тяжелой цепи, как в любом из вариантов осуществления, представленных выше, и переменный домен легкой цепи, как в любом из вариантов осуществления, представленных выше. В одном варианте осуществления, антитело содержит последовательность переменного домена тяжелой цепи SEQ ID NO:7 и последовательность переменного домена легкой цепи SEQ ID NO:8, включая посттрансляционные модификации этих последовательностей.

В некоторых вариантах осуществления, анти-CD30 антитело конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство содержит: i) CDR1 тяжелой цепи, указанную в SEQ ID NO:1, CDR2 тяжелой цепи, указанную в SEQ ID NO:2, CDR3 тяжелой цепи, указанную в SEQ ID NO:3; и ii) CDR1 легкой цепи, указанную в SEQ ID NO:4, CDR2 легкой цепи, указанную в SEQ ID NO:5, и CDR3 легкой цепи, указанную в SEQ ID NO:6.

В некоторых вариантах осуществления, анти-CD30 антитело конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство содержит: i) аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную переменной области тяжелой цепи, указанной в SEQ ID NO:7, и ii) аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную переменной области легкой цепи, указанной в SEQ ID NO:8.

В некоторых вариантах осуществления, анти-CD30 антитело конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство представляет собой моноклональное антитело.

В некоторых вариантах осуществления, анти-CD30 антитело конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство представляет собой химерное AC10 антитело. В некоторых вариантах осуществления, анти-CD30 антитело конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство представляет собой брентуксимаб.

Антитела по настоящему изобретению также могут быть описаны или указаны с точки зрения их аффинности связывания с CD30. Предпочтительная аффинность связывания включает таковую с константой диссоциации или Kd менее  $5 \times 10^{-2}$  M,  $10^{-2}$  M,  $5 \times 10^{-3}$  M,  $10^{-3}$  M,  $5 \times 10^{-4}$  M,  $10^{-4}$  M,  $5 \times 10^{-5}$  M,  $10^{-5}$  M,  $5 \times 10^{-6}$  M,  $10^{-6}$  M,  $5 \times 10^{-7}$  M,  $10^{-7}$  M,  $5 \times 10^{-8}$  M,  $10^{-8}$  M,  $5 \times 10^{-9}$  M,  $10^{-9}$  M,  $5 \times 10^{-10}$  M,  $10^{-10}$  M,  $5 \times 10^{-11}$  M,  $10^{-11}$  M,  $5 \times 10^{-12}$  M,  $10^{-12}$  M,  $5 \times 10^{-13}$  M,  $10^{-13}$  M,  $5 \times 10^{-14}$  M,  $10^{-14}$  M,  $5 \times 10^{-15}$  M или  $10^{-15}$  M.

Существует пять классов иммуноглобулинов: IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, тяжелые цепи которых обозначаются  $\alpha$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\gamma$  и  $\mu$ , соответственно. Классы  $\gamma$  и  $\alpha$  дополнительно делятся на подклассы, *например*, у человека экспрессируются следующие подклассы: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2. Антитела IgG1 могут существовать в виде нескольких полиморфных вариантов, называемых аллотипами (рассмотрено в Jefferis and Lefranc 2009. mAbs Vol 1 Issue 4 1-7), любой из которых подходит для использования в некоторых из описанных в настоящем изобретении вариантов осуществления. Обычные аллотипические варианты в популяциях человека обозначаются буквами a, f, n, z или их комбинациями. В любом из вариантов осуществления в настоящем изобретении антитело может содержать Fc область тяжелой цепи, содержащую Fc область IgG человека. В дополнительных вариантах осуществления, Fc область IgG человека содержит IgG1 человека.

В одном аспекте изобретения, представлены полинуклеотиды, кодирующие анти-CD30-антитела, такие как анти-CD30-антитела, описанные в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к векторам, содержащим полинуклеотиды, кодирующие анти-CD30 антитела, описанные в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к клеткам-хозяевам содержащим такие векторы. В другом аспекте изобретение относится к композициям, содержащим анти-CD30-антитела, описанные в настоящем изобретении, или полинуклеотиды, кодирующие анти-CD30-антитела, описанные в настоящем изобретении.

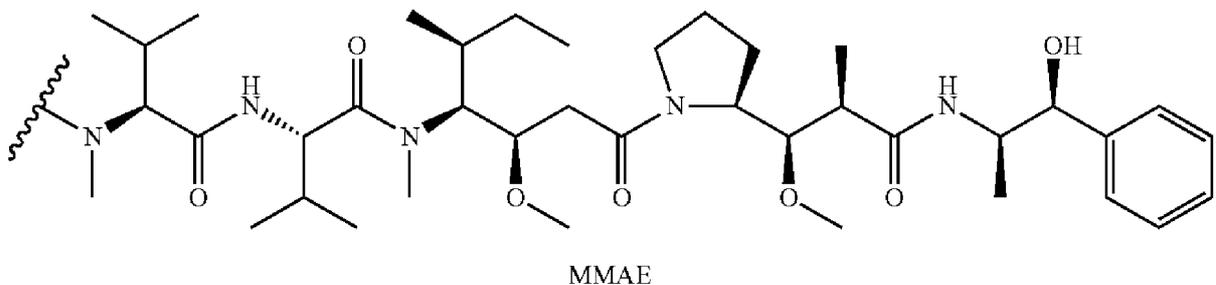
Антитела также включают производные, которые модифицированы, т. е. путем ковалентного присоединения любого типа молекулы к антителу, так что ковалентное присоединение не препятствует связыванию антитела с CD30 или оказанию цитостатического или цитотоксического действия на HD-клетки. Например, но не в качестве ограничения, производные антитела включают антитела, которые были модифицированы, например, путем гликозилирования, ацетилирования, ПЭГилирования, фосфилирования, амидирования, дериватизации известными защитными/блокирующими группами, протеолитического расщепления, связывания с клеточным лигандом или другим белком, и т.д. Любая из многочисленных химических модификаций может быть осуществлена известными методами, включая, но не ограничиваясь ими, специфическое химическое расщепление, ацетилирование, формилирование, метаболический синтез

туникамицина и т.д. Кроме того, производное может содержать одну или несколько не классических аминокислот.

### *В. Структура конъюгата антитело-лекарственное средство*

В некоторых вариантах осуществления, анти-CD30 антитело конъюгировано с терапевтическим агентом (*например*, конъюгатом анти-CD30 антитело-лекарственное средство). В некоторых вариантах осуществления, терапевтический агент содержит противоопухолевый агент (*например*, антимитотический агент) В некоторых вариантах осуществления, терапевтический агент представляет собой ауристатин. В некоторых вариантах осуществления, терапевтический агент выбран из группы, состоящей из метилметанауристатина Е (ММАЕ), метилметанауристатина F (ММАF), аналогов лекарственного средства ауристатина, кантансиноидов, майтансиноидов (*например*, майтансина; DM), доластатинов, криптофицина, дуокармицина, производных дуокармицина, эсперамицина, калихеамицина, пиролобенодiazепина (PBD) и любой их комбинации. В одном конкретном варианте осуществления, анти-CD30 антитело конъюгировано с ММАЕ. Антитело может быть конъюгировано с по меньшей мере одной, по меньшей мере двумя, по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя, по меньшей мере пятью, по меньшей мере шестью, по меньшей мере семью, по меньшей мере восемью, по меньшей мере девятью или по меньшей мере десятью молекулами терапевтического агента (*например*, ММАЕ). В одном варианте осуществления, анти-CD30 антитело конъюгировано с четырьмя молекулами терапевтического агента, *например*, четырьмя молекулами ММАЕ. В одном конкретном варианте осуществления, анти-CD30 антитело конъюгировано с ММАF. Антитело может быть конъюгировано с по меньшей мере одной, по меньшей мере двумя, по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя, по меньшей мере пятью, по меньшей мере шестью, по меньшей мере семью, по меньшей мере восемью, по меньшей мере девятью или по меньшей мере десятью молекулами терапевтического агента (*например*, ММАF). В одном варианте осуществления, анти-CD30 антитело конъюгировано с четырьмя молекулами терапевтического агента, *например*, с четырьмя молекулами ММАF.

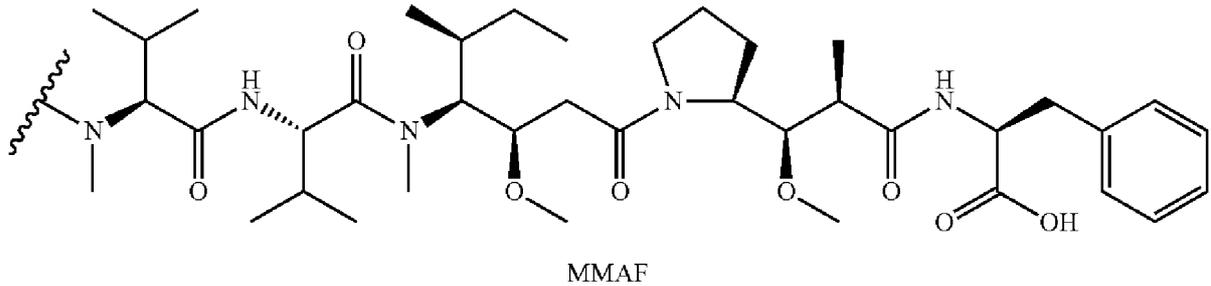
В одном варианте осуществления, ауристатин представляет собой метилметанауристатин Е (ММАЕ):



где волнистая линия указывает место присоединения линкера.

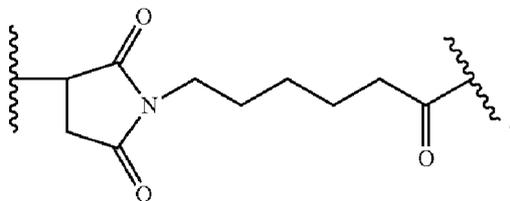
В одном варианте осуществления, ауристатин представляет собой метилметил

ауристин F (MMAF):

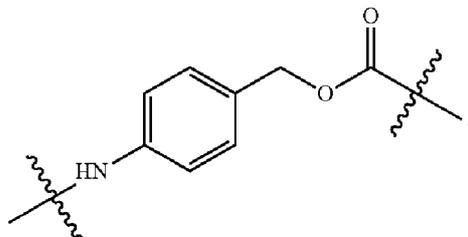


где волнистая линия указывает место присоединения линкера.

В некоторых вариантах осуществления, конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство дополнительно содержит линкер между терапевтическим средством и антителом. В некоторых вариантах осуществления, линкер содержит одну или несколько встречающихся в природе аминокислот, одну или несколько аминокислот не природного происхождения (*например*, синтетических), химический линкер или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления, линкер представляет собой расщепляемый линкер, *например*, линкер, расщепляемый протеазой. В некоторых вариантах осуществления, линкер специфически расщепляется при поглощении клеткой-мишенью, *например*, при поглощении клеткой, экспрессирующей CD30. В некоторых вариантах осуществления, линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер, имеющий формулу: «-МС-vc-РАВ-» или «-МС-val-cit-РАВ-», где «МС» относится к удлиняющему малеимидокапроилу, имеющему следующую структуру:

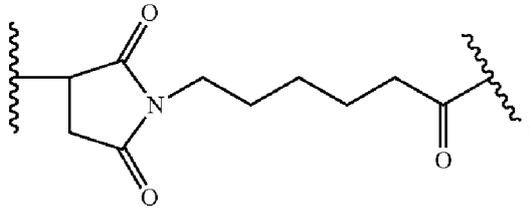


«vc» и «val-cit» относятся к дипептиду валин-цитруллин, и РАВ относится к саморасщепляющемуся спейсеру, имеющему следующую структуру:



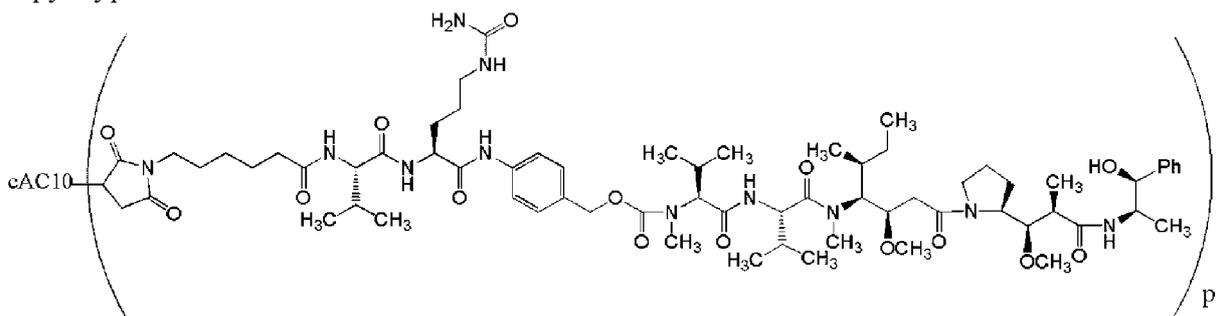
В некоторых вариантах осуществления, расщепление линкера активирует

цитотоксическую активность терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления, линкер представляет собой нерасщепляемый линкер. В некоторых вариантах осуществления, нерасщепляемый линкер имеет формулу: «-МС-», где «МС» относится к удлиняющему малеимидокапроилу, имеющему следующую структуру:



В некоторых вариантах осуществления, конъюгаты антитело-лекарственное средство содержат анти-CD30 антитело, ковалентно связанное с MMAE через линкер vs-PAВ. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат антитело-лекарственное средство доставляется субъекту в виде фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления, рассматриваемые в настоящем изобретении конъюгаты антитело-лекарственное средство анти-CD30 описаны в патенте США № 9,211,319, включенном в настоящее описание посредством ссылки.

В одном варианте осуществления, конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство содержит брентуксимаб ведотин. В одном конкретном варианте осуществления, конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство представляет собой брентуксимаб ведотин. Брентуксимаб ведотин (BV; также известный как «ADCETRIS®») представляет собой CD30-направленный конъюгат антитело-лекарственное средство (ADC), содержащий химерное анти-CD30 антитело (сAC10), терапевтическое средство (MMAE) и расщепляемый протеазой линкер между сAC10 и MMAE, как показано в следующей структуре:



Отношение лекарственного средства к антителу или лекарственная нагрузка представлены буквой «р» в структуре брентуксимаба ведотина и варьируется в целых значениях от 1 до 8. Средняя лекарственная нагрузка брентуксимаба ведотина в фармацевтической композиции составляет приблизительно 4. ADCETRIS® одобрен FDA для лечения пациентов с лимфомой Ходжкина после неудачной аутологичной трансплантации стволовых клеток (ASCT) или после неэффективности по меньшей мере двух предшествующих полихимиотерапевтических схем у пациентов, которые не являются кандидатами на ASCT, и для лечения пациентов с системной анапластической

крупноклеточной лимфомой после неудачи на хотя бы одной предшествующей схеме полихимиотерапии.

В одном варианте осуществления, анти-CD30 антитело представляет собой анти-CD30 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который связывается с тем же эпитопом, что и сAC10, *например*, с тем же эпитопом, что и брентуксимаб ведотин. В некоторых вариантах осуществления, анти-CD30 антитело представляет собой антитело, имеющее те же CDR, что и сAC10, *например*, те же CDR, что и брентуксимаб ведотин. Ожидается, что антитела, которые связываются с одним и тем же эпитопом, будут иметь функциональные свойства, очень похожие на свойства сAC10, благодаря их связыванию с той же эпитопной областью CD30. Эти антитела можно легко идентифицировать на основе их способности, *например*, перекрестно конкурировать с сAC10 в стандартных анализах связывания CD30, таких как анализ Viacore, анализы ELISA или проточная цитометрия.

В некоторых вариантах осуществления, антитела, которые перекрестно конкурируют за связывание с CD30 человека или связываются с той же эпитопной областью CD30 человека, что и сAC10, представляют собой моноклональные антитела. Для введения людям, эти перекрестно конкурирующие антитела могут быть химерными антителами или могут быть гуманизированными или человеческими антителами. Такие химерные, гуманизированные или человеческие моноклональные антитела могут быть получены и выделены способами, хорошо известными в данной области техники. Анти-CD30 антитела, применимые в способах настоящего описания, также включают антигенсвязывающие части вышеуказанных антител.

В других вариантах осуществления, анти-CD30 антитело или его антигенсвязывающая часть представляет собой химерное, гуманизированное или человеческое моноклональное антитело или его часть. В некоторых вариантах осуществления, для лечения субъекта-человека, антитело представляет собой гуманизированное антитело. В других вариантах осуществления, при лечении субъекта-человека, антитело представляет собой антитело человека. Можно использовать антитела изотипа IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

В одном варианте осуществления, конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой брентуксимаб ведотин.

### *С. Нуклеиновые кислоты, клетки-хозяева и способы получения*

В некоторых аспектах, изобретение также относится к нуклеиновым кислотам, кодирующим анти-CD30 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем изобретении. Также изобретение относится к векторам, содержащим нуклеиновые кислоты, кодирующие анти-CD30 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем изобретении. Также изобретение относится к клеткам-хозяевам, экспрессирующим нуклеиновые кислоты, кодирующие анти-CD30 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем изобретении. Также изобретение относится к клеткам-хозяевам, содержащим векторы, содержащие нуклеиновые кислоты, кодирующие анти-CD30 антитело или его антигенсвязывающий

фрагмент, как описано в настоящем изобретении. Способы получения анти-CD30-антитела, линкера и конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство описаны в патентах США № 7,090,843 и 9,211,319.

Анти-CD30 антитела, описанные в настоящем изобретении, могут быть получены с помощью хорошо известных рекомбинантных методов с использованием хорошо известных систем векторов экспрессии и клеток-хозяев. В одном варианте осуществления, антитела получают в клетке CHO с использованием системы векторов экспрессии GS, как описано в De la Cruz Edmunds *et al.*, 2006, *Molecular Biotechnology* 34; 179-190, EP216846, патенте США № 5,981,216, WO 87/04462, EP323997, патенте США № 5,591,639, патенте США № 5,658,759, EP338841, патенте США № 5,879,936 и патенте США № 5,891,693.

После выделения и очистки анти-CD30-антител из клеточной среды с использованием хорошо известных в данной области методов, их конъюгируют с ауристатином через линкер, как описано в патенте США № 9,211,319.

Моноклональные анти-CD30-антитела, описанные в настоящем изобретении, могут быть получены, *например*, методом гибридомы, впервые описанным Kohler *et al.*, *Nature*, 256, 495 (1975), или могут быть получены методами рекомбинантной ДНК. Моноклональные антитела также могут быть выделены из библиотек фагового антитела с использованием методов, описанных, например, в Clackson *et al.*, *Nature*, 352, 624-628 (1991) и Marks *et al.*, *JMol, Biol.*, 222(3):581-597 (1991). Моноклональные антитела могут быть получены из любого подходящего источника. Так, например, моноклональные антитела могут быть получены из гибридом, полученных из В-клеток селезенки мыши, полученных от мышей, иммунизированных представляющим интерес антигеном, например, в форме клеток, экспрессирующих антиген на поверхности, или нуклеиновой кислоты, кодирующей представляющий интерес антиген. Моноклональные антитела также могут быть получены из гибридом, полученных из экспрессирующих антитела клеток иммунизированных людей или млекопитающих, отличных от человека, таких как крысы, собаки, приматы и т.д.

В одном варианте осуществления, антитело (*например*, анти-CD30 антитело) по изобретению представляет собой антитело человека. Моноклональные антитела человека, направленные против CD30, могут быть получены с использованием трансгенных или трансхромосомных мышей, несущих части иммунной системы человека, а не системы мыши. Такие трансгенные и трансхромосомные мыши включают мышей, называемых в настоящем изобретении мышами HuMAb и мышами KM, соответственно, и совместно именуемых в настоящем изобретении «трансгенными мышами».

Мышь HuMAb содержит минилокус гена иммуноглобулина человека, который кодирует не перегруппированные последовательности тяжелой ( $\mu$  и  $\gamma$ ) и легкой цепи к иммуноглобулина человека, вместе с таргетными мутациями, которые инактивируют эндогенные локусы  $\mu$  и  $\kappa$  цепи (Lonberg, N. *et al.*, *Nature*, 368, 856-859 (1994)). Соответственно, мыши демонстрируют пониженную экспрессию IgM мыши или  $\kappa$ , и в ответ на иммунизацию, введенные трансгены тяжелой и легкой цепей человека

подвергаются переключению класса и соматической мутации с образованием высокоаффинных моноклональных антител IgG, к человека (Lonberg, N. *et al.* (1994), выше; рассматривается в Lonberg, N. *Handbook of Experimental Pharmacology* 113, 49-101 (1994), Lonberg, N. and Huszar, D., *Intern. Rev. Immunol.*, Vol. 13 65-93 (1995) и Harding, F. and Lonberg, N. *Ann, N.Y. Acad. Sci* 764:536-546 (1995)). Получение мышей HuMAb подробно описано в Taylor, L. *et al.*, *Nucleic Acids Research*. 20:6287-6295 (1992), Chen, J. *et al.*, *International Immunology*. 5:647-656 (1993), Tuailleon *et al.*, *J. Immunol.*, 152:2912-2920 (1994), Taylor, L. *et al.*, *International Immunology*, 6:579-591 (1994), Fishwild, D. *et al.*, *Nature Biotechnology*, 14:845-851 (1996). См. также патент США № 5,545,806, патент США № 5,569,825, патент США № 5,625,126, патент США № 5,633,425, патент США № 5,789,650, патент США № 5,877,397, патент США № 5,661,016, патент США № 5,814,318, патент США № 5,874,299, патент США № 5,770,429, патент США № 5,545,807, WO 98/24884, WO 94/25585, WO 93/1227, WO 92/22645, WO 92/03918 и WO 01/09187.

Мыши HCo7 имеют нарушение JKD в их эндогенных генах легкой цепи (каппа) (как описано в Chen *et al.*, *EMBO J.* 12:821-830 (1993)), нарушение CMD в их эндогенных генах тяжелой цепи (как описано в примере 1 из WO 01/14424), трансген легкой цепи каппа человека KCo5 (как описано в Fishwild *et al.*, *Nature Biotechnology*, 14:845-851 (1996)) и трансген тяжелой цепи человека HCo7 (как описано в патенте США № 5,770,429).

Мыши HCo12 имеют нарушение JKD в их эндогенных генах легкой цепи (каппа) (как описано в Chen *et al.*, *EMBO J.* 12:821-830 (1993)), нарушение CMD в их эндогенных генах тяжелой цепи (как описано в примере 1 из WO 01/14424), трансген легкой цепи каппа человека KCo5 (как описано в Fishwild *et al.*, *Nature Biotechnology*, 14:845-851 (1996)) и трансген тяжелой цепи человека HCo12 (как описано в примере 2 из WO 01/14424).

Штамм трансгенных мышей HCo17 (см. также US 2010/0077497) был получен путем совместной инъекции 80 т.п.н. вставки pHС2 (Taylor *et al.* (1994) *Int. Immunol.*, 6:579-591), Kб вставки pVX6, и -460 т.п.н. фрагмента искусственной хромосомы дрожжей yIgH24. Эта линия была обозначена (HCo17) 25950. Линию (HCo17) 25950 затем скрещивали с мышами, содержащими мутацию CMD (описанную в примере 1 из публикации РСТ WO 01109187), мутацию JKD (Chen *et al.*, (1993) *EMBO J.* 12:811-820) и трансген (KCO5) 9272 (Fishwild *et al.* (1996) *Nature Biotechnology*, 14:845-851). Полученные мыши экспрессируют трансгены тяжелой и легкой каппа-цепи иммуноглобулина человека на фоне, гомозиготном по разрушению эндогенных локусов мышинной тяжелой и легкой каппа-цепи.

Трансгенная линия мышей HCo20 является результатом совместной инъекции минилокуса 30 трансгена тяжелой цепи pHС2, YAC yIgH10, содержащего вариабельную область зародышевой линии (Vh), и конструкции минилокуса pVx6 (описанной в WO09097006). Линию (HCo20) затем скрещивали с мышами, содержащими мутацию CMD (описанную в примере 1 из публикации РСТ WO 01/09187), мутацию JKD (Chen *et al.* (1993) *EMBO J.* 12:811-820) и трансген (KCO5) 9272 транс (Fishwild *et al.* (1996) *Nature Biotechnology*, 14:845-851). Полученные мыши экспрессируют 10 трансгенов тяжелой и легкой каппа-цепи иммуноглобулина человека на фоне, гомозиготном для разрушения

эндогенных локусов тяжелой и легкой каппа-цепи мыши.

Для получения мышей HuMab с благотворным действием штамма Balb/c, мышей HuMab скрещивали с мышами KCO05 [МК] (Balb), которые были получены путем обратного скрещивания штамма KCO5 (как описано в Fishwild et al. (1996) *Nature Biotechnology*, 14:845-851) с мышами Balb/c дикого типа для получения мышей, как описано в WO 09097006. С использованием этого скрещивания были созданы гибриды Balb/c для штаммов HCo12, HCo17 и HCo20.

В линии мышей KM, эндогенный мышинный ген легкой каппа-цепи был гомозиготно разрушен, как описано в Chen et al., *EMBO J.* 12:811-820 (1993), и эндогенный мышинный ген тяжелой цепи был гомозиготно разрушен, как описано в примере 1 из WO 01/09187. Этот штамм мышей несет трансген легкой каппа-цепи человека, KCo5, как описано у Fishwild et al., *Nature Biotechnology*, 14:845-851 (1996). Этот штамм мышей также несет трансхромосому тяжелой цепи человека, состоящую из 14 фрагмента хромосомы hCF (SC20), как описано в WO 02/43478.

Спленоциты этих трансгенных мышей могут быть использованы для создания гибридом, которые секретируют моноклональные антитела человека в соответствии с хорошо известными методами. Моноклональные или поликлональные антитела человека по настоящему изобретению или антитела по настоящему изобретению, происходящие от других видов, также могут быть получены трансгенно через создание другого млекопитающего, отличного от человека, или растения, которое является трансгенным в отношении представляющих интерес последовательностей тяжелой и легкой цепей иммуноглобулина, и продуцирование антитела в извлекаемой из него форме. В связи с трансгенным продуцированием у млекопитающих, антитела могут быть продуцированы в, и восстановлены из молока коз, коров или других млекопитающих. См., например, патент США № 5,827,690, патент США № 5,756,687, патент США № 5,750,172 и патент США № 5,741,957.

Кроме того, антитела человека по настоящему изобретению или антитела по настоящему изобретению из других видов могут быть созданы с помощью технологий типа дисплея, включая, помимо прочего, фаговый дисплей, ретровирусный дисплей, рибосомный дисплей и другие методы, используя методы, хорошо известные в данной области техники, и полученные молекулы могут быть подвергнуты дополнительному созреванию, такому как созревание аффинности, поскольку такие методы хорошо известны в данной области техники (см., например, Hoogenboom et al., *J. Mol. Biol.* 227(2):381-388 (1992) (фаговый дисплей), Vaughan et al., *Nature Biotech.* 14:309 (1996) (фаговый дисплей), Hanes and Plutchau, *PNAS USA* 94:4937-4942 (1997) (рибосомный дисплей), Parmley and Smith, *Gene*, 73:305-318 (1988) (фаговый дисплей), Scott, *TIBS* 17:241-245 (1992), Cwirla et al., *PNAS USA*, 87:6378-6382 (1990), Russel et al., *Nucl. Acids Research*, 21:1081-4085 (1993), Hoogenboom et al., *Immunol. Reviews*, 130:43-68 (1992), Chiswell and McCafferty, *TIBTECH*, 10:80-84 (1992) и патент США № 5,733,743). Если для получения антител, которые не являются человеческими, используются технологии дисплея, такие антитела могут быть

гуманизированы.

### III. Анализы связывания и другие анализы

В одном аспекте, антитело по изобретению тестируют на его антигенсвязывающую активность, например, с помощью известных способов, таких как твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA), иммуноблоттинг (*например*, Вестерн-блоттинг), проточная цитометрия (*например*, FACS™), иммуногистохимия, иммунофлуоресценция и т. д.

В другом аспекте можно использовать конкурентные анализы для идентификации антитела, которое конкурирует с любым из антител, описанных в настоящем изобретении, за связывание с CD30 (*например*, брентуксимабом). Перекрестно конкурирующие антитела можно легко идентифицировать на основании их способности к перекрестной конкуренции в стандартных анализах связывания CD30, таких как анализ Biacore, анализы ELISA или проточная цитометрия (*см.*, *например*, WO 2013/173223). В некоторых вариантах осуществления, такое конкурирующее антитело связывается с тем же эпитопом (*например*, линейным или конформационным эпитопом), который связывается с любым из описанных в настоящем изобретении антител (*например*, брентуксимабом). Подробные иллюстративные способы картирования эпитопа, с которым связывается антитело, представлены в Morris «Epitope Mapping Protocols» в Methods in Molecular Biology Vol. 66 (Humana Press, Totowa, NJ, 1996).

В типовом конкурентном анализе, иммобилизованный CD30 инкубируют в растворе, содержащем первое меченое антитело, которое связывается с CD30 (*например*, брентуксимаб), и второе не меченое антитело, которое тестируют на его способность конкурировать с первым антителом за связывание с CD30. Второе антитело может присутствовать в супернатанте гибридомы. В качестве контроля, иммобилизованный CD30 инкубируют в растворе, содержащем первое меченое антитело, но не второе не меченое антитело. После инкубации в условиях, допускающих связывание первого антитела с CD30, избыток не связанного антитела удаляют и измеряют количество метки, связанной с иммобилизованным CD30. Если количество метки, связанной с иммобилизованным CD30, существенно снижено в тестируемом образце по сравнению с контрольным образцом, то это указывает на то, что второе антитело конкурирует с первым антителом за связывание с CD30. *См.*, *например*, Harlow *et al.* Antibodies: A Laboratory Manual, Ch.14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY, 1988). В некоторых вариантах осуществления, анти-CD30 антитело конкурирует за связывание с CD30 с другим анти-CD30 антителом (*например*, брентуксимабом), если антитело блокирует связывание другого антитела с CD30 в конкурентном анализе более чем на 20%, более чем на 25%, более чем на 30%, более чем на 35%, более чем на 40%, более чем на 45%, более чем на 50%, более чем на 55%, более чем на 60%, более чем на 65%, более чем на 70%, более чем на 75%, более чем на 80%, более чем на 85%, более чем на 90% или более чем на 95%. В некоторых вариантах осуществления, анти-CD30 антитело не конкурирует за связывание с CD30 с другим анти-CD30 антителом (*например*, брентуксимабом), если антитело блокирует связывание

другого антитела с CD30 в конкурентном анализе менее чем на 20%, менее чем на 15%, менее чем на 10%, менее чем на 9%, менее чем на 8%, менее 7%, менее 6%, менее 5%, менее 4%, менее 3%, менее 2% или менее 1%. В некоторых вариантах осуществления, CD30 представляет собой CD30 человека.

#### **IV. Методы лечения**

##### *A. ВИЧ инфекция*

Инфекция вирусом иммунодефицита человека и синдром приобретенного иммунодефицита (ВИЧ/СПИД) представляет собой спектр состояний, вызванных инфицированием вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Были охарактеризованы два типа ВИЧ: ВИЧ-1 и ВИЧ-2. ВИЧ представляет собой ретровирус, который в первую очередь поражает компоненты иммунной системы человека, такие как CD4<sup>+</sup> Т-клеточные лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки. Он прямо и косвенно разрушает CD4<sup>+</sup> Т-клетки. CD4<sup>+</sup> Т-клеточные лимфоциты играют важную роль в защите организма человека от вирусов и грибов, поэтому при их разрушении хозяин становится иммунодефицитным, что делает инфицированных пациентов восприимчивыми к заражению дополнительными вирусами (которые могут привести к раковым заболеваниям, таким как лимфома) и грибами.

Даже при лечении, резервуары вируса ВИЧ сохраняются в инфицированных клетках. Регуляторные Т-клетки (Treg) рассматриваются как возможный резервуар ВИЧ. Было продемонстрировано, что Treg экспрессируют CD30.

В 2016, по всему миру приблизительно 36,7 миллионов людей живут с ВИЧ, и это приводит к 1 миллиону смертей. С момента выявления СПИД в начале 1980-х годов по 2017 г., это заболевание стало причиной приблизительно 35 миллионов смертей во всем мире.

Несмотря на высокоактивную комбинированную антиретровирусную терапию (сART), вирусные резервуары сохраняются в инфицированных клетках у людей, получающих сART. Существует несколько терапевтических стратегий для уменьшения количества этих персистентно инфицированных клеток, и срочно необходимы новые подходы к элиминации или уменьшению бремени резервуара ВИЧ и увеличению количества CD4<sup>+</sup> Т-клеточных лимфоцитов.

Изобретение представляет способ лечения ВИЧ инфекции у субъекта с помощью конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. Изобретение также представляет способы увеличения количества CD4<sup>+</sup> Т-клеточных лимфоцитов у субъекта, инфицированного ВИЧ, с помощью конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство содержит определяющие комплементарность области (CDR) брентуксимаба ведотина или его биоаналога. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство содержит определяющие комплементарность области (CDR) брентуксимаба ведотина. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи и

вариабельную область легкой цепи брентуксимаба ведотина или его биоаналога. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи брентуксимаба ведотина. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат анти-брентуксимаб антитело-лекарственное средство содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, где вариабельная область тяжелой цепи содержит:

- (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1;
  - (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2; и
  - (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3; и
- где вариабельная область легкой цепи содержит:

- (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4;
- (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5; и
- (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6.

В некоторых вариантах осуществления, конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой брентуксимаб ведотин. В конкретном варианте осуществления, субъектом является человек.

В другом аспекте, настоящее изобретение представляет конъюгат антитело-лекарственное средство, который связывается с CD30, как описано в настоящем изобретении, для лечения ВИЧ инфекции у субъекта. В другом аспекте, настоящее изобретение представляет конъюгат антитело-лекарственное средство, который связывается с CD30, как описано в настоящем изобретении, для увеличения количества CD4<sup>+</sup> T-клеточных лимфоцитов у субъекта, инфицированного ВИЧ. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство содержит определяющие комплементарность области (CDR) брентуксимаба ведотина или его биоаналога. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство содержит определяющие комплементарность области (CDR) брентуксимаба ведотина. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи брентуксимаба ведотина или его биоаналога. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи брентуксимаба ведотина. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат анти-брентуксимаб антитело-лекарственное средство содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, где вариабельная область тяжелой цепи содержит:

- (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1;
  - (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2; и
  - (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3; и
- где вариабельная область легкой цепи содержит:

(i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4;  
(ii) CDR -L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5; и  
(iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой брентуксимаб ведотин. В конкретном варианте осуществления, субъектом является человек.

В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет ВИЧ инфекцию, которая представляет собой инфекцию ВИЧ-1 или инфекцию ВИЧ-2. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет инфекцию ВИЧ-1. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет инфекцию ВИЧ-2.

В некоторых вариантах осуществления, субъект не имеет гематологический рак на момент введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект не имеет гематологический рак на момент получения первой дозы конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект не имел гематологический рак в течение по меньшей мере 3 месяцев до введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект не имел гематологический рак в течение по меньшей мере 6 месяцев до введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект не имел гематологический рак в течение по меньшей мере 9 месяцев до введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект не имел гематологический рак в течение по меньшей мере 12 месяцев до введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект не имел гематологический рак в течение по меньшей мере 18 месяцев до введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект не имел гематологический рак в течение по меньшей мере 24 месяцев до введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект никогда не имел гематологический рак. В некоторых вариантах осуществления, гематологический рак выбран из группы, состоящей из классической лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, кожной Т-клеточной лимфомы (CTCL) и анапластической крупноклеточной лимфомы (ALCL). В некоторых вариантах осуществления, гематологический рак представляет собой классическую лимфому Ходжкина. В некоторых вариантах осуществления, классическая лимфома Ходжкина представляет собой стадию ПА с массивной лимфаденопатией, стадию ПВ, стадию III или стадию IV классической лимфомы Ходжкина. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой неходжкинскую лимфому. В некоторых вариантах осуществления, гематологический рак представляет

собой кожную Т-клеточную лимфому (CTCL). В некоторых вариантах осуществления, гематологический рак представляет собой анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL). В некоторых вариантах осуществления, ALCL представляет собой системную анапластическую крупноклеточную лимфому (sALCL). В некоторых вариантах осуществления, ALCL представляет собой первичную кожную анапластическую крупноклеточную лимфому (pcALCL). В некоторых вариантах осуществления, кожная Т-клеточная лимфома (CTCL) представляет собой грибовидный микоз (MF). В некоторых вариантах осуществления, грибовидный микоз (MF) представляет собой CD30<sup>+</sup> MF.

В некоторых вариантах осуществления, субъекту не вводили описанный в настоящем изобретении конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство до введения описанного в настоящем изобретении конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство для лечения ВИЧ инфекции у субъекта. В некоторых вариантах осуществления, субъекту не вводили описанный в настоящем изобретении конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство до введения описанного в настоящем изобретении конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство для увеличения количества CD4<sup>+</sup> Т-клеточных лимфоцитов у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления, количество CD4<sup>+</sup> Т-клеточных лимфоцитов в образце от субъекта оценивают до введения, например, первого введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет количество CD4 лимфоцитов <400 клеток/мм<sup>3</sup> до введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет количество CD4 лимфоцитов <400 клеток/мм<sup>3</sup> до получения первой дозы конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет количество CD4 лимфоцитов <350 клеток/мм<sup>3</sup> до введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет количество CD4 лимфоцитов <350 клеток/мм<sup>3</sup> до получения первой дозы конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет количество CD4 лимфоцитов <300 клеток/мм<sup>3</sup> до введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет количество CD4 лимфоцитов <300 клеток/мм<sup>3</sup> до получения первой дозы конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет количество CD4 лимфоцитов <300 клеток/мм<sup>3</sup> до получения первой дозы конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет количество CD4 лимфоцитов <250 клеток/мм<sup>3</sup> до введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет количество CD4 лимфоцитов <250 клеток/мм<sup>3</sup> до получения первой дозы конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет количество CD4 лимфоцитов <250 клеток/мм<sup>3</sup> до получения первой дозы конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет количество CD4 лимфоцитов <200









получения первой дозы конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет РНК ВИЧ в плазме  $\leq 200$  копий/мл в течение по меньшей мере 12 месяцев до введения конъюгата анти-CD30-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет РНК ВИЧ в плазме  $\leq 200$  копий/мл в течение по меньшей мере 12 месяцев до получения первой дозы конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет РНК ВИЧ в плазме  $\leq 200$  копий/мл в течение по меньшей мере 24 месяцев до введения конъюгата анти-CD30-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет РНК ВИЧ в плазме  $\leq 200$  копий/мл в течение по меньшей мере 24 месяцев до получения первой дозы конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет ожидаемую продолжительность жизни более 12 месяцев до введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет ожидаемую продолжительность жизни более 12 месяцев до получения первой дозы конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет ожидаемую продолжительность жизни более 9 месяцев до введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет ожидаемую продолжительность жизни более 9 месяцев до получения первой дозы конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет ожидаемую продолжительность жизни более 6 месяцев до введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет ожидаемую продолжительность жизни более 6 месяцев до получения первой дозы конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет ожидаемую продолжительность жизни более 3 месяцев до введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет ожидаемую продолжительность жизни более 3 месяцев до получения первой дозы конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах осуществления, абсолютное количество нейтрофилов в образце, взятом у субъекта, оценивают перед введением, например, перед первым введением конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет абсолютное количество нейтрофилов  $\geq 1000/\text{мм}^3$  до введения конъюгата анти-CD30 антитело-





вариантах осуществления, субъект является женщиной и имеет гемоглобин  $\geq 8,5$  г/дл до получения первой дозы конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект является женщиной и имеет гемоглобин  $\geq 8$  г/дл до введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект является женщиной и имеет гемоглобин  $\geq 8$  г/дл до получения первой дозы конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах осуществления, количество аланинтрансаминазы в сыворотке (SGPT/ALT) в образце, взятом у субъекта, оценивают перед введением, например, первым введением, конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. Сывороточная аланинтрансаминаза также известна как сывороточная глутамат-пируват трансаминаза и сывороточная глутаминовая-пировиноградная трансаминаза. В некоторых вариантах осуществления, количество SGPT/ALT сравнивается с верхним пределом нормы (ULN). В некоторых вариантах осуществления, верхний предел нормы для субъекта мужского пола составляет 45 международных единиц на литр (МЕ/л). В некоторых вариантах осуществления, верхний предел нормы для субъекта женского пола составляет 34 МЕ/л. В некоторых вариантах осуществления, образец представляет собой образец сыворотки. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет SGPT/ALT  $< 3,0 \times \text{ULN}$  до введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет SGPT/ALT  $< 3,0 \times \text{ULN}$  до получения первой дозы конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет SGPT/ALT  $< 2,5 \times \text{ULN}$  до введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет SGPT/ALT  $< 2,5 \times \text{ULN}$  до получения первой дозы конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет SGPT/ALT  $< 2,0 \times \text{ULN}$  до введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет SGPT/ALT  $< 2,0 \times \text{ULN}$  до получения первой дозы конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет SGPT/ALT  $< 1,5 \times \text{ULN}$  до введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет SGPT/ALT  $< 1,5 \times \text{ULN}$  до получения первой дозы конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах осуществления, количество аспаратаминотрансферазы в сыворотке (SGOT/AST) в образце, взятом у субъекта, оценивают до введения, например, первого введения, конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в

настоящем изобретении. Сывороточная аспартаттрансаминаза также известна как аспартаттрансаминаза (AST), аспартатаминотрансфераза, AspAT/ASAT/AAT и (сывороточная) глутаминовая оксалоуксусная трансаминаза (GOT, SGOT). В некоторых вариантах осуществления, количество SGOT/AST сравнивают с верхним пределом нормы (ULN). В некоторых вариантах осуществления, верхний предел нормы для субъекта мужского пола составляет 40 международных единиц на литр (МЕ/л). В некоторых вариантах осуществления, верхний предел нормы для субъекта женского пола составляет 34 МЕ/л. В некоторых вариантах осуществления, образец представляет собой образец сыворотки. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет SGOT/AST  $<3,0 \times \text{ULN}$  до введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет SGOT/AST  $<3,0 \times \text{ULN}$  до получения первой дозы конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет SGOT/AST  $<2,5 \times \text{ULN}$  до введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет SGOT/AST  $<2,5 \times \text{ULN}$  до получения первой дозы конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет SGOT/AST  $<2,0 \times \text{ULN}$  до введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет SGOT/AST  $<2,0 \times \text{ULN}$  до получения первой дозы конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет SGOT/AST  $<1,5 \times \text{ULN}$  до введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет SGOT/AST  $<1,5 \times \text{ULN}$  до получения первой дозы конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах осуществления, количество общего билирубина в образце, взятом у субъекта, оценивают до введения, например, первого введения, конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, количество общего билирубина сравнивают с верхним пределом нормы (ULN). В некоторых вариантах осуществления, верхний предел нормы для субъекта составляет 1,2 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления, образец представляет собой образец сыворотки. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет общий билирубин  $<3,0 \times \text{ULN}$  перед введением конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет общий билирубин  $<3,0 \times \text{ULN}$  до получения первой дозы конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет общий билирубин  $<2,5 \times \text{ULN}$  перед введением конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект

имеет общий билирубин  $<2,5 \times \text{ULN}$  до получения первой дозы конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет общий билирубин  $<2,0 \times \text{ULN}$  перед введением конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет общий билирубин  $<2,0 \times \text{ULN}$  до получения первой дозы конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет общий билирубин  $<1,5 \times \text{ULN}$  перед введением конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет общий билирубин  $<1,5 \times \text{ULN}$  до получения первой дозы конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах осуществления, количество креатинина в образце, взятом у субъекта, оценивают до введения, например, первого введения, конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, количество креатинина сравнивают с верхним пределом нормы (ULN). В некоторых вариантах осуществления, верхний предел нормы для субъекта мужского пола составляет 1,2 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления, верхний предел нормы для субъекта женского пола составляет 1,0 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления, образец представляет собой образец сыворотки. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет креатинин  $<2,0 \times \text{ULN}$  до введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет креатинин  $<2,0 \times \text{ULN}$  до получения первой дозы конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет креатинин  $<1,75 \times \text{ULN}$  до введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет креатинин  $<1,75 \times \text{ULN}$  до получения первой дозы конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет креатинин  $<1,5 \times \text{ULN}$  до введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет креатинин  $<1,5 \times \text{ULN}$  до получения первой дозы конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет креатинин  $<1,25 \times \text{ULN}$  до введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет креатинин  $<1,25 \times \text{ULN}$  до получения первой дозы конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах осуществления, субъект получал антиретровирусную терапию (ART) до введения, например, первого введения, конъюгата анти-CD30 антитело-





субъект сохраняет вирусную нагрузку ВИЧ <200 копий/мл в течение по меньшей мере 36 месяцев.

В некоторых вариантах осуществления, конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в комбинации с ART. В некоторых вариантах осуществления, ART представляет собой нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, не нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, ингибитор протеазы, ингибитор слияния, антагонист CCR5, ингибитор интегразы, ингибитор пост-присоединения или фармакокинетический усилитель. В некоторых вариантах осуществления, ART представляет собой нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы. В некоторых вариантах осуществления, ART представляет собой не нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы. В некоторых вариантах осуществления, ART представляет собой ингибитор протеазы. В некоторых вариантах осуществления, ART представляет собой ингибитор слияния. В некоторых вариантах осуществления, ART представляет собой антагонист CCR5. В некоторых вариантах осуществления, ART представляет собой ингибитор интегразы. В некоторых вариантах осуществления, ART представляет собой ингибитор пост-присоединения. В некоторых вариантах осуществления, ART представляет собой фармакокинетический усилитель. В некоторых вариантах осуществления, ART содержит два или более из нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, не нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, ингибитора протеазы, ингибитора слияния, антагониста CCR5, ингибитора интегразы, ингибитора пост-присоединения или фармакокинетического усилителя. В некоторых вариантах осуществления, ART содержит три или более из нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, не нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, ингибитора протеазы, ингибитора слияния, антагониста CCR5, ингибитора интегразы, ингибитора пост-присоединения или фармакокинетического усилителя. В некоторых вариантах осуществления, ART содержит четыре или более из нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, не нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, ингибитора протеазы, ингибитора слияния, антагониста CCR5, ингибитора интегразы, ингибитора пост-присоединения или фармакокинетического усилителя. В некоторых вариантах осуществления, ART содержит пять или несколько из нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, не нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, ингибитора протеазы, ингибитора слияния, антагониста CCR5, ингибитора интегразы, ингибитора пост-присоединения или фармакокинетического усилителя. В некоторых вариантах осуществления, ART включает один или более из абакавира, эмтрицитабина, ламивудина, тенофовира дизопроксила фумарата, зидовудина, доравирина, эфавиренца, этравирина, невирапина, рилпивирина, атазанавира, дарунавира, фосампренавира, ритонавира, саквинавира, типранавира, энфувиртида, маравирока, долутегравира, ралтегравира, ибализумаба и кобицистата. В некоторых вариантах осуществления, ART включает абакавир. В некоторых вариантах осуществления, ART включает эмтрицитабин. В некоторых вариантах осуществления, ART включает ламивудин. В некоторых вариантах осуществления, ART включает тенофовира

дизопроксила фумарат. В некоторых вариантах осуществления, ART включает зидовудин. В некоторых вариантах осуществления, ART включает доравирин. В некоторых вариантах осуществления, ART включает эфавиренз. В некоторых вариантах осуществления, ART включает этравирин. В некоторых вариантах осуществления, ART включает невирапин. В некоторых вариантах осуществления, ART включает рилпивирин. В некоторых вариантах осуществления, ART включает дарунавир. В некоторых вариантах осуществления, ART включает фосампренавир. В некоторых вариантах осуществления, ART включает ритонавир. В некоторых вариантах осуществления, ART включает типранавир. В некоторых вариантах осуществления, ART включает энфувиртид. В некоторых вариантах осуществления, ART включает маравирик. В некоторых вариантах осуществления, ART включает долутегравир. В некоторых вариантах осуществления, ART включает ралтегравир. В некоторых вариантах осуществления, ART включает ибализумаб. В некоторых вариантах осуществления, ART включает кобицистат. В некоторых вариантах осуществления, ART включает два или более из абакавира, эмтрицитабина, ламивудина, тенофовира дизопроксила фумарата, зидовудина, доравирина, эфавиренца, этравирина, невирапина, рилпивирина, атазанавира, дарунавира, фосампренавира, ритонавира, саквинавира, типранавира, энфувиртида, маравирока, долутегравира, ралтегравира, ибализумаба и кобицистата. В некоторых вариантах осуществления, ART включает три или более из абакавира, эмтрицитабина, ламивудина, тенофовира дизопроксила фумарата, зидовудина, доравирина, эфавиренца, этравирина, невирапина, рилпивирина, атазанавира, дарунавира, фосампренавира, ритонавира, саквинавира, типранавира, энфувиртида, маравирока, долутегравира, ралтегравира, ибализумаба и кобицистата. В некоторых вариантах осуществления, ART включает четыре или более из абакавира, эмтрицитабина, ламивудина, тенофовира дизопроксила фумарата, зидовудина, доравирина, эфавиренца, этравирина, невирапина, рилпивирина, атазанавира, дарунавира, фосампренавира, ритонавира, саквинавира, типранавира, энфувиртида, маравирока, долутегравира, ралтегравира, ибализумаба и кобицистата. В некоторых вариантах осуществления, ART включает пять или несколько из абакавира, эмтрицитабина, ламивудина, тенофовира дизопроксила фумарата, зидовудина, доравирина, эфавиренца, этравирина, невирапина, рилпивирина, атазанавира, дарунавира, фосампренавира, ритонавира, саквинавира, типранавира, энфувиртида, маравирока, долутегравира, ралтегравира, ибализумаба и кобицистата. В некоторых вариантах осуществления, ART не включает сильный ингибитор СУР3А4. В некоторых вариантах осуществления, ART не включает сильный ингибитор Р-рр. В некоторых вариантах осуществления, ART не включает кобицистат. В некоторых вариантах осуществления, ART не включает ритонавир.

### *В. Пути введения*

Анти-CD30 антитело, его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство, описанные в настоящем изобретении, можно вводить любым подходящим путем и способом. Подходящие пути введения антител и/или конъюгата

антитело-лекарственное средство по настоящему изобретению хорошо известны в данной области техники и могут быть выбраны специалистом в данной области техники. В одном варианте осуществления, анти-CD30 антитело, его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антиген-антитело-лекарственное средство, описанные в настоящем изобретении, вводят парентерально. Парентеральное введение относится к способам введения, отличным от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включает эпидермальную, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, подоболочечную, интракапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрибрюшинную, внутрисухожильную, транстрахеальную, подкожную, подкутикулярную, внутрисуставную, подкапсульную, субарахноидальную, интраспинальную, внутричерепную, внутригрудную, эпидуральную и интрастернальную инъекцию и инфузию. В некоторых вариантах осуществления, способ введения анти-CD30-антитела, его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении, представляет собой внутривенную инъекцию или инфузию. В некоторых вариантах осуществления, способ введения анти-CD30-антитела, его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении, представляет собой внутривенную инфузию. В некоторых вариантах осуществления, внутривенная инфузия составляет от приблизительно 15-минутной до приблизительно 2-часовой инфузии. В некоторых вариантах осуществления, внутривенная инфузия составляет приблизительно 30-минутную инфузию. Внутривенная инфузия составляет приблизительно 60-минутную инфузию. В некоторых вариантах осуществления, внутривенная инфузия составляет 30-минутную инфузию. В некоторых вариантах осуществления, внутривенная инфузия составляет 60-минутную инфузию

### *С. Дозировка и частота введения*

В одном аспекте, настоящее изобретение относится к способам лечения субъекта с ВИЧ инфекцией, как описано в настоящем изобретении, с помощью конкретной дозы анти-CD30-антитела, его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем изобретении, где субъекту вводят антитело, его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство, описанные в настоящем изобретении, с определенной частотой.

В одном варианте осуществления способов или применений или продукта для применений, представленных в настоящем изобретении, конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем изобретении, вводят субъекту в дозе в диапазоне от приблизительно 0,05 мг/кг до приблизительно 1,3 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления, доза составляет приблизительно 0,05 мг/кг, приблизительно 0,10 мг/кг, приблизительно 0,15 мг/кг, приблизительно 0,20 мг/кг, приблизительно 0,25 мг/кг, приблизительно 0,30 мг/кг, приблизительно 0,35 мг/кг, приблизительно 0,40 мг/кг, приблизительно 0,45 мг/кг, приблизительно 0,50 мг/кг, приблизительно 0,55 мг/кг, приблизительно 0,60 мг/кг,

приблизительно 0,65 мг/кг, приблизительно 0,70 мг/кг, приблизительно 0,75 мг/кг, приблизительно 0,80 мг/кг, приблизительно 0,85 мг/кг, приблизительно 0,90 мг/кг, приблизительно 0,95 мг/кг, приблизительно 1,0 мг/кг, приблизительно 1,05 мг/кг, приблизительно 1,1 мг/кг, приблизительно 1,15 мг/кг, приблизительно 1,2 мг/кг, приблизительно 1,25 мг/кг или приблизительно 1,3 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления, доза составляет от приблизительно 0,3 мг/кг до приблизительно 0,9 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления, доза составляет от приблизительно 0,9 мг/кг до приблизительно 1,2 мг/кг массы тела субъекта. В одном варианте осуществления, доза составляет приблизительно 0,30 мг/кг массы тела субъекта. В одном варианте осуществления, доза составляет приблизительно 0,60 мг/кг массы тела субъекта. В одном варианте осуществления, доза составляет приблизительно 0,90 мг/кг массы тела субъекта. В одном варианте осуществления, доза составляет приблизительно 1,2 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления, доза составляет 0,05 мг/кг, 0,10 мг/кг, 0,15 мг/кг, 0,20 мг/кг, 0,25 мг/кг, 0,30 мг/кг, 0,35 мг/кг, 0,40 мг/кг, 0,45 мг/кг, 0,50 мг/кг, 0,55 мг/кг, 0,60 мг/кг, 0,65 мг/кг, 0,70 мг /кг, 0,75 мг/кг, 0,80 мг/кг, 0,85 мг/кг, 0,90 мг/кг, 0,95 мг/кг, 1,0 мг/кг, 1,05 мг/кг, 1,10 мг/кг, 1,15 мг/кг, 1,20 мг /кг, 1,25 мг/кг или 1,30 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления, доза составляет от 0,30 мг/кг до 0,90 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления, доза составляет 0,90 мг/кг до 1,2 мг/кг массы тела субъекта. В одном варианте осуществления, доза составляет 0,30 мг/кг массы тела субъекта. В одном варианте осуществления, доза составляет 0,60 мг/кг массы тела субъекта. В одном варианте осуществления, доза составляет 0,90 мг/кг массы тела субъекта. В одном варианте осуществления, доза составляет 1,2 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления, доза составляет 0,30 мг/кг массы тела субъекта, и конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство представляет собой брентуксимаб ведотин. В некоторых вариантах осуществления, доза составляет 0,60 мг/кг массы тела субъекта, и конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство представляет собой брентуксимаб ведотин. В некоторых вариантах осуществления, доза составляет 0,90 мг/кг массы тела субъекта, и конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство представляет собой брентуксимаб ведотин. В некоторых вариантах осуществления, доза составляет 1,2 мг/кг массы тела субъекта, и анти-CD30 антитело-лекарственное средство Конъюгат представляет собой брентуксимаб ведотин.

В одном варианте осуществления способов или применений или продукта для применений, представленных в настоящем изобретении, конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем изобретении, вводят субъекту один раз приблизительно каждые 1-4 недели. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем изобретении, вводят один раз приблизительно каждую 1 неделю, один раз приблизительно каждые 2 недели, один раз приблизительно каждые 3 недели или один раз приблизительно каждые 4 недели. В одном















осуществления, доза составляет 0,90 мг/кг и ее вводят один раз каждые 3 недели, и конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой брентуксимаб ведотин. В некоторых вариантах осуществления, доза составляет 0,90 мг/кг и ее вводят один раз приблизительно каждые 3 недели (*например*,  $\pm 3$  дня). В некоторых вариантах осуществления, доза составляет 0,90 мг/кг и ее вводят один раз каждые 3 недели. В некоторых вариантах осуществления, доза составляет 0,90 мг/кг и ее вводят один раз каждые 3 недели, и конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой брентуксимаб ведотин. В некоторых вариантах осуществления, доза составляет приблизительно 0,90 мг/кг и ее вводят один раз приблизительно каждые 2 недели (*например*,  $\pm 2$  дня). В некоторых вариантах осуществления, доза составляет приблизительно 0,90 мг/кг и ее вводят один раз каждые 2 недели. В некоторых вариантах осуществления, доза составляет 0,90 мг/кг и ее вводят один раз каждые 2 недели, и конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой брентуксимаб ведотин. В некоторых вариантах осуществления, доза составляет 0,90 мг/кг и ее вводят один раз приблизительно каждые 2 недели (*например*,  $\pm 2$  дня). В некоторых вариантах осуществления, доза составляет 0,90 мг/кг и ее вводят один раз каждые 2 недели. В некоторых вариантах осуществления, доза составляет 0,90 мг/кг и ее вводят один раз каждые 2 недели, и конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой брентуксимаб ведотин. В некоторых вариантах осуществления, доза составляет приблизительно 1,20 мг/кг и ее вводят один раз приблизительно каждые 2 недели (*например*,  $\pm 2$  дня). В некоторых вариантах осуществления, доза составляет приблизительно 1,20 мг/кг и ее вводят один раз каждые 2 недели. В некоторых вариантах осуществления, доза составляет 1,20 мг/кг и ее вводят один раз каждые 2 недели, и конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой брентуксимаб ведотин. В некоторых вариантах осуществления, доза составляет 1,20 мг/кг и ее вводят один раз приблизительно каждые 2 недели (*например*,  $\pm 2$  дня). В некоторых вариантах осуществления, доза составляет 1,20 мг/кг и ее вводят один раз каждые 2 недели. В некоторых вариантах осуществления, доза составляет 1,20 мг/кг и ее вводят один раз каждые 2 недели, и конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой брентуксимаб ведотин. Настоящее изобретение охватывает варианты осуществления, в которых субъекту вводят конъюгат антитело-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем изобретении, один раз приблизительно в 3-недельном цикле лечения в течение по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более 3-недельных циклов лечения. В другом варианте осуществления, субъекту вводят конъюгат антитело-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем изобретении, в течение от 2 до 48 3-недельных циклов лечения, например, от 2 до 36 циклов, например, от 2 до 24 циклов, например, от 2 до 15 циклов, например, от 2 до 12 циклов, например, 2 цикла, 3 цикла, 4 цикла, 5 циклов, 6 циклов, 7 циклов, 8 циклов, 9 циклов, 10 циклов, 11 циклов или 12 циклов. В некоторых вариантах осуществления, субъекту вводят конъюгат антитело-лекарственное средство или

его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем изобретении, в течение 12 циклов или более, например, 16 циклов или более, например, 24 циклов или более, например, 36 циклов или более. Настоящее изобретение охватывает варианты осуществления, в которых субъекту вводят конъюгат антитело-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем изобретении, один раз в приблизительно 2-недельном цикле лечения в течение по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более 2-недельных циклов лечения. В другом варианте осуществления, субъекту вводят конъюгат антитело-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем изобретении, в течение от 2 до 48 2-недельных циклов лечения, например, от 2 до 36 циклов, например, от 2 до 24 циклов, например, от 2 до 15 циклов, например, от 2 до 12 циклов, например, 2 циклов, 3 циклов, 4 циклов, 5 циклов, 6 циклов, 7 циклов, 8 циклов, 9 циклов, 10 циклов, 11 циклов или 12 циклов. В некоторых вариантах осуществления, субъекту вводят конъюгат антитело-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем изобретении, в течение 12 циклов или более, например, 16 циклов или более, например, 24 цикла или более, например, 36 циклов или более. Количество циклов лечения, подходящее для любого конкретного субъекта или группы субъектов, может быть определено специалистом в данной области техники, обычно врачом.

В одном варианте осуществления способов или применений или продукта для применений, представленных в настоящем изобретении, конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем изобретении, вводят субъекту в базовой дозе в диапазоне от приблизительно 50 мг до приблизительно 200 мг, например, в базовой дозе приблизительно 50 мг, или в базовой дозе приблизительно 60 мг, или в базовой дозе приблизительно 70 мг, или в базовой дозе приблизительно 80 мг, или в базовой дозе приблизительно 90 мг, или в базовой дозе приблизительно 100 мг, или базовой дозе приблизительно 110 мг, или базовой дозе приблизительно 120 мг, или базовой дозе приблизительно 130 мг, или базовой дозе приблизительно 140 мг, или базовой дозе приблизительно 150 мг, или базовой дозе приблизительно 160 мг, или базовой дозе приблизительно 170 мг, или базовой дозе приблизительно 180 мг, или базовой дозе приблизительно 190 мг, или базовой дозе приблизительно 200 мг. В некоторых вариантах осуществления, базовую дозу вводят субъекту один раз приблизительно каждые 1-4 недели. В некоторых вариантах осуществления, базовую дозу вводят субъекту один раз приблизительно каждую 1 неделю, один раз приблизительно каждые 2 недели, один раз приблизительно каждые 3 недели или один раз приблизительно каждые 4 недели. В некоторых вариантах осуществления, базовую дозу вводят субъекту один раз приблизительно каждые 3 недели (*например*,  $\pm 3$  дня). В некоторых вариантах осуществления, базовую дозу вводят субъекту один раз каждые 3 недели. В некоторых вариантах осуществления, базовую дозу вводят субъекту один раз каждые 3 недели, и конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой брентуксимаб ведотин. В некоторых вариантах осуществления, базовую дозу вводят

субъекту один раз приблизительно каждую неделю (*например*,  $\pm 1$  день). В некоторых вариантах осуществления, базовую дозу вводят субъекту один раз приблизительно каждую 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим приблизительно 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет приблизительно 28 дней, включая период покоя. В некоторых вариантах осуществления, базовую дозу вводят субъекту каждую 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим приблизительно 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет приблизительно 28 дней, включая период покоя. В некоторых вариантах осуществления, базовую дозу вводят субъекту в приблизительно дни 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла. В некоторых вариантах осуществления, базовую дозу вводят субъекту в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла. В некоторых вариантах осуществления, базовую дозу вводят субъекту в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла, и конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой брентуксимаб ведотин.

В одном варианте осуществления способов или применений или продукта для применений, представленных в настоящем изобретении, конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем изобретении, вводят субъекту в базовой дозе в диапазоне от 50 мг до 200 мг, например, в базовой дозе 50 мг, или в базовой дозе 60 мг, или в базовой дозе 70 мг, или в базовой дозе 80 мг, или в базовой дозе 90 мг, или в базовой дозе 100 мг, или в базовой дозе 110 мг, или в базовой дозе 120 мг, или в базовой дозе 130 мг, или в базовой дозе 140 мг, или в базовой дозе 150 мг, или в базовой дозе 160 мг, или в базовой дозе 170 мг, или в базовой дозе 180 мг, или в базовой дозе 190 мг, или базовой дозе 200 мг. В некоторых вариантах осуществления, базовую дозу вводят субъекту один раз приблизительно каждые 1-4 недели. В некоторых вариантах осуществления, базовую дозу вводят субъекту один раз приблизительно каждую 1 неделю, один раз приблизительно каждые 2 недели, один раз приблизительно каждые 3 недели или один раз приблизительно каждые 4 недели. В некоторых вариантах осуществления, базовую дозу вводят субъекту один раз приблизительно каждые 3 недели (*например*,  $\pm 3$  дня). В некоторых вариантах осуществления, базовую дозу вводят субъекту один раз каждые 3 недели. В некоторых вариантах осуществления, базовую дозу вводят субъекту один раз каждые 3 недели, и конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой брентуксимаб ведотин. В некоторых вариантах осуществления, базовые дозы вводят субъекту один раз приблизительно каждую неделю (*например*,  $\pm 1$  день). В некоторых вариантах осуществления, базовые дозы вводят субъекту один раз каждую неделю. В некоторых вариантах осуществления, базовые дозы вводят субъекту один раз приблизительно каждую 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим приблизительно 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата анти-CD30 антитело-

лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет приблизительно 28 дней, включая период отдыха. В некоторых вариантах осуществления, базовую дозу вводят субъекту один раз каждую 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха. В некоторых вариантах осуществления, базовую дозу вводят субъекту приблизительно на 1, 8 и 15 день приблизительно 4-недельного цикла. В некоторых вариантах осуществления, базовую дозу вводят субъекту в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла. В некоторых вариантах осуществления, базовую дозу вводят субъекту в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла, и конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой брентуксимаб ведотин.

В некоторых вариантах осуществления, способ лечения или применение, описанное в настоящем изобретении, дополнительно включает введение одного или нескольких дополнительных терапевтических агентов. В некоторых вариантах осуществления, один или более дополнительных терапевтических агентов вводят одновременно с конъюгатом анти-CD30 антитело-лекарственное средство или его антигенсвязывающим фрагментом, как описано в настоящем изобретении, таким как брентуксимаб ведотин. В некоторых вариантах осуществления, один или более дополнительных терапевтических агентов и конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем изобретении, такой как брентуксимаб ведотин, вводят последовательно.

#### *D. Результат лечения*

В одном аспекте, способ лечения ВИЧ инфекции конъюгатом анти-CD30 антитело-лекарственное средство или его антигенсвязывающим фрагментом, как описано в настоящем изобретении, приводит к улучшению одного или нескольких терапевтических эффектов у субъекта после введения конъюгата антитело-лекарственное средство, относительно исходного уровня. В одном аспекте, способ увеличения числа CD4<sup>+</sup> Т-клеточных лимфоцитов у субъекта, инфицированного ВИЧ, с помощью конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, как описано в настоящем изобретении, приводит к улучшению одного или нескольких терапевтических эффектов у субъекта после введения конъюгата антитело-лекарственное средство, по сравнению с исходным уровнем.

В одном варианте осуществления способов или применений или продукта для применений, представленных в настоящем изобретении, эффективность лечения конъюгатом анти-CD30 антитело-лекарственное средство или его антигенсвязывающим фрагментом, описанным в настоящем изобретении, оценивают путем измерения вирусной нагрузки ВИЧ у субъекта. В некоторых вариантах осуществления, вирусная нагрузка ВИЧ у субъекта не увеличивается по сравнению с вирусной нагрузкой до введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента,

описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, вирусная нагрузка ВИЧ у субъекта снижается относительно вирусной нагрузки перед введением конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, вирусную нагрузку ВИЧ оценивают путем измерения ДНК ВИЧ, ассоциированной с CD4<sup>+</sup> Т-клетками. В некоторых вариантах осуществления, вирусную нагрузку ВИЧ оценивают путем измерения РНК ВИЧ, ассоциированной с CD4<sup>+</sup> Т-клетками. В некоторых вариантах осуществления, субъект демонстрирует вирусную нагрузку менее или равную 50 копий частиц вируса ВИЧ на мл плазмы крови (<50 клеток/мл), по меньшей мере через 24 недели, по меньшей мере через 48 недель или по меньшей мере через 96 недель после введения конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления, субъект демонстрирует вирусную нагрузку менее или равную 50 копий частиц вируса ВИЧ на мл плазмы крови (<50 копий/мл) по меньшей мере через 24 недели после введения конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления, субъект демонстрирует вирусную нагрузку менее или равную 50 копий частиц вируса ВИЧ на мл плазмы крови (<50 копий/мл) по меньшей мере через 48 недель после введения конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления, субъект демонстрирует вирусную нагрузку менее или равную 50 копий частиц вируса ВИЧ на мл плазмы крови (<50 копий/мл) по меньшей мере через 96 недель после введения конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления, введение конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, описанного в настоящем изобретении, приводит к элиминации ВИЧ инфекции у субъекта.

В одном варианте осуществления способов или применений или продукта для применений, представленных в настоящем изобретении, введение конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, описанного в настоящем изобретении, приводит к уменьшению числа клеток Трег по сравнению с числом до введения конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления, Трег клетки являются CD4<sup>+</sup>. В некоторых вариантах осуществления, Трег клетки являются CD30<sup>+</sup>. В некоторых вариантах осуществления, Трег клетки являются CD4<sup>+</sup> и CD30<sup>+</sup>. В одном варианте осуществления, количество Трег клеток уменьшается по меньшей мере приблизительно на 5%, по меньшей мере приблизительно на 10%, по меньшей мере приблизительно на 15%, по меньшей мере приблизительно на 20%, по меньшей мере приблизительно на 25%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 80% или по меньшей мере приблизительно на 90%.

В одном варианте осуществления способов или применений или продукта для применений, представленных в настоящем изобретении, введение конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, описанного в

настоящем изобретении, приводит к уменьшению числа Т-клеток памяти по сравнению с числом до введения конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления, Т-клетки памяти являются CD4<sup>+</sup>. В некоторых вариантах осуществления, Т-клетки памяти являются CD30<sup>+</sup>. В некоторых вариантах осуществления, Т-клетки памяти являются CD4<sup>+</sup> и CD30<sup>+</sup>. В одном варианте осуществления, количество Т-клеток памяти уменьшается по меньшей мере приблизительно на 5%, по меньшей мере приблизительно на 10%, по меньшей мере приблизительно на 15%, по меньшей мере приблизительно на 20%, по меньшей мере приблизительно на 25%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 80% или по меньшей мере приблизительно на 90%.

В одном варианте осуществления способов или применений или продукта для применений, представленных в настоящем изобретении, введение конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, описанного в настоящем изобретении, приводит к увеличению числа Т-клеток памяти по сравнению с числом до введения конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления, Т-клетки памяти являются CD4<sup>+</sup>. В некоторых вариантах осуществления, Т-клетки памяти являются CD30<sup>+</sup>. В некоторых вариантах осуществления, Т-клетки памяти являются CD4<sup>+</sup> и CD30<sup>+</sup>. В одном варианте осуществления, количество Т-клеток памяти увеличивается по меньшей мере приблизительно на 5%, по меньшей мере приблизительно на 10%, по меньшей мере приблизительно на 15%, по меньшей мере приблизительно на 20%, по меньшей мере приблизительно на 25%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 100%, по меньшей мере приблизительно на 150%, по меньшей мере приблизительно на 200%, при по меньшей мере приблизительно на 300% или по меньшей мере приблизительно на 400%.

В одном варианте осуществления способов или применений или продукта для применений, представленных в настоящем изобретении, введение конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, описанного в настоящем изобретении, приводит к увеличению числа CD4<sup>+</sup> Т-клеток по сравнению с числом до введения конъюгата антитело-лекарственное средство. В одном варианте осуществления, количество CD4<sup>+</sup> Т-клеток увеличивается по меньшей мере приблизительно на 5%, по меньшей мере приблизительно на 10%, по меньшей мере приблизительно на 15%, по меньшей мере приблизительно на 20%, по меньшей мере приблизительно на 25%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере













варианте осуществления, введение конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, описанного в настоящем изобретении, приводит к увеличению количества CD8<sup>+</sup> Т-клеток по сравнению с количеством до введения конъюгата антитело-лекарственное средство, по меньшей мере приблизительно на 350%. В одном варианте осуществления, введение конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, описанного в настоящем изобретении, приводит к увеличению количества CD8<sup>+</sup> Т-клеток по сравнению с количеством до введения конъюгата антитело-лекарственное средство, по меньшей мере приблизительно на 400%.

В одном варианте осуществления способов или применений или продукта для применений, предусмотренных в настоящем изобретении, введение конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, описанного в настоящем изобретении, приводит к уменьшению количества CD8<sup>+</sup> Т-клеток по сравнению с количеством до введения конъюгата антитело-лекарственное средство. В одном варианте осуществления, количество CD8<sup>+</sup> Т-клеток снижается, по меньшей мере приблизительно на 5%, по меньшей мере приблизительно на 10%, по меньшей мере приблизительно на 15%, по меньшей мере приблизительно на 20%, по меньшей мере приблизительно на 25%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 80% или по меньшей мере приблизительно на 90%.

В одном варианте осуществления способов или применений или продукта для применений, представленных в настоящем изобретении, введение конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, описанного в настоящем изобретении, приводит к увеличению соотношения CD4<sup>+</sup>:CD8<sup>+</sup> Т-клеточных лимфоцитов по сравнению с соотношением перед введением конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления, соотношение увеличивается, по меньшей мере на 1,25:1, по меньшей мере приблизительно на 1,5:1, по меньшей мере приблизительно на 1,75:1, по меньшей мере приблизительно на 2:1, по меньшей мере приблизительно на 2,25:1, по меньшей мере приблизительно на 2,5:1, по меньшей мере приблизительно на 3:1, по меньшей мере приблизительно на 3,5:1, по меньшей мере приблизительно на 4:1, по меньшей мере приблизительно на 4,5:1 или по меньшей мере приблизительно на 5:1.

В одном варианте осуществления способов или применений или продукта для применений, представленных в настоящем изобретении, введение конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, описанного в настоящем изобретении, приводит к увеличению соотношения CD8<sup>+</sup>:CD4<sup>+</sup> Т-клеточных лимфоцитов по сравнению с соотношением перед введением конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления, соотношение увеличивается, по меньшей мере на 1,25:1, по меньшей мере приблизительно на 1,5:1, по

меньшей мере приблизительно на 1,75:1, по меньшей мере приблизительно на 2:1, по меньшей мере приблизительно на 2,25:1, по меньшей мере приблизительно на 2,5:1, по меньшей мере приблизительно на 3:1, по меньшей мере приблизительно на 3,5:1, по меньшей мере приблизительно на 4:1, по меньшей мере приблизительно на 4,5:1 или по меньшей мере приблизительно на 5:1.

#### **V. Композиции**

В некоторых аспектах, изобретение относится к композициям (*например*, фармацевтическим композициям), содержащим любой из конъюгатов анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанных в настоящем изобретении (*например*, конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство, который связывается с CD30 человека). Конъюгаты анти-CD30 антитело-лекарственное средство по настоящему изобретению могут быть включены в композицию, *например*, фармацевтическую композицию, содержащую конъюгат антитело-лекарственное средство и фармацевтически приемлемый носитель. Используемый в настоящем изобретении термин «фармацевтически приемлемый носитель» включает любой и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические агенты и агенты, замедляющие абсорбцию, и подобные, которые являются физиологически совместимыми. В некоторых вариантах осуществления, носитель для композиции, содержащей конъюгат антитело-лекарственное средство, подходит для внутривенного, внутримышечного, подкожного, парентерального, спинального или эпидермального введения (*например*, путем инъекции или инфузии). Фармацевтическая композиция по описанию может включать одну или несколько фармацевтически приемлемых солей, антиоксидантов, водных и не водных носителей и/или адъювантов, таких как консерванты, смачивающие агенты, эмульгаторы и диспергирующие агенты.

Терапевтические составы готовят для хранения путем смешивания активного ингредиента, имеющего желаемую степень чистоты, с необязательными фармацевтически приемлемыми носителями, эксципиентами или стабилизаторами (*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Pub., Gennaro Ed., Philadelphia, PA, 2000). Приемлемые носители, эксципиенты или стабилизаторы нетоксичны для реципиентов в используемых дозировках и концентрациях, и включают буферы, антиоксиданты, включая аскорбиновую кислоту, метионин, витамин Е, метабисульфит натрия, консерванты, изотонирующие добавки, комплексы металлов (*например*, комплексы Zn-белок), хелатирующие агенты, такие как ЭДТК и/или неионные поверхностно-активные вещества.

Буферы можно использовать для регулирования pH в диапазоне, оптимизирующем терапевтическую эффективность, особенно если стабильность зависит от pH. Буферы могут присутствовать в концентрациях в диапазоне от приблизительно 50 мМ до приблизительно 250 мМ. Подходящие буферные агенты для применения в настоящем изобретении включают как органические, так и неорганические кислоты и их соли. Например, цитрат, фосфат, сукцинат, тартрат, фумарат, глюконат, оксалат, лактат, ацетат. Кроме того, буферы

могут состоять из солей гистидина и триметиламина, таких как Tris.

Консерванты могут быть добавлены для предотвращения микробного роста, и обычно они присутствуют в диапазоне приблизительно 0,2% - 1,0% (масс./об.). Подходящие консерванты для использования в настоящем изобретении включают хлорид октадецилдиметилбензиламмония; хлорид гексаметония; галогениды бензалкония (например, хлорид, бромид, йодид), хлорид бензетония; тимеросал, фенол, бутиловый или бензиловый спирт; алкилпарабены, такие как метил- или пропилпарабен; катехол; резорцин; циклогексанол, 3-пентанол и м-крезол.

Тонические агенты, иногда известные как «стабилизаторы», могут присутствовать для регулирования или поддержания тоничности жидкости в композиции. При использовании с большими заряженными биомолекулами, такими как белки и антитела, их часто называют «стабилизаторами», потому что они могут взаимодействовать с заряженными группами боковых цепей аминокислоты, тем самым снижая возможность меж- и внутримолекулярных взаимодействий. Агенты, регулирующие тоничность, могут присутствовать в любом количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 25% по массе или от приблизительно 1 до приблизительно 5% по массе, принимая во внимание относительные количества других ингредиентов. В некоторых вариантах осуществления, агенты, регулирующие тоничность, включают многоатомные сахарные спирты, трехатомные или высшие сахарные спирты, такие как глицерин, эритрит, арабит, ксилит, сорбит и маннит.

Дополнительные эксципиенты включают вещества, которые могут служить одним или более из следующих веществ: (1) наполнители, (2) усилители растворимости, (3) стабилизаторы и (4) и вещества, предотвращающие денатурацию или прилипание к стенке контейнера. Такие вспомогательные вещества включают: многоатомные сахарные спирты (перечислены выше); аминокислоты, такие как аланин, глицин, глутамин, аспарагин, гистидин, аргинин, лизин, орнитин, лейцин, 2-фенилаланин, глутаминовая кислота, треонин и т. д.; органические сахара или сахарные спирты, такие как сахароза, лактоза, лактит, трегалоза, стахиоза, манноза, сорбоза, ксилоза, рибоза, рибит, миоинизитоза, миоинизитол, галактоза, галактитол, глицерин, циклиты (например, инозит), полиэтиленгликоль; восстанавливающие агенты, содержащие серу, такие как мочевины, глутатион, тиоктовая кислота, тиогликолят натрия, тиоглицерин,  $\alpha$ -монотиоглицерин и тиосульфат натрия; низкомолекулярные белки, такие как сывороточный альбумин человека, сывороточный альбумин крупного рогатого скота, желатин или другие иммуноглобулины; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; моносахариды (например, ксилоза, манноза, фруктоза, глюкоза); дисахариды (например, лактоза, мальтоза, сахароза); трисахариды, такие как раффиноза; и полисахариды, такие как декстрин или декстран.

Неионные поверхностно-активные вещества или детергенты (также известные как «смачивающие агенты») могут присутствовать, чтобы помочь солюбилизации терапевтического агента (например, конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное

средство), а также для защиты терапевтического белка (например, анти-CD30-антитела) от агрегации, вызванной перемешиванием, что также позволяет составу подвергаться поверхностному напряжению сдвига, не вызывая денатурации активного терапевтического белка. Неионные поверхностно-активные вещества присутствуют в диапазоне от приблизительно 0,05 мг/мл до приблизительно 1,0 мг/мл или от приблизительно 0,07 мг/мл до приблизительно 0,2 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления, неионные поверхностно-активные вещества присутствуют в диапазоне от приблизительно 0,001% до приблизительно 0,1% масс./об. или от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,1% масс./об. или от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,025% масс./об.

Подходящие неионные поверхностно-активные вещества включают полисорбаты (20, 40, 60, 65, 80 и т. д.), полиоксамеры (184, 188 и т. д.), полиолы PLURONIC®, TRITON®, моноэфиры полиоксиэтиленсорбитана (TWEEN®-20, TWEEN®-80 и т.д.), лауромакрогол 400, полиоксил 40 стеарат, полиоксиэтилен гидрогенизированное касторовое масло 10, 50 и 60, глицеролмоностеарат, сложный эфир сахарозы и жирной кислоты, метилцеллюлозу и карбоксиметилцеллюлозу. Анионные детергенты, которые можно использовать, включают лаурилсульфат натрия, диоктилсульфосукцинат натрия и диоктилсульфонат натрия. Катионные детергенты включают хлорид бензалкония или хлорид бензетония.

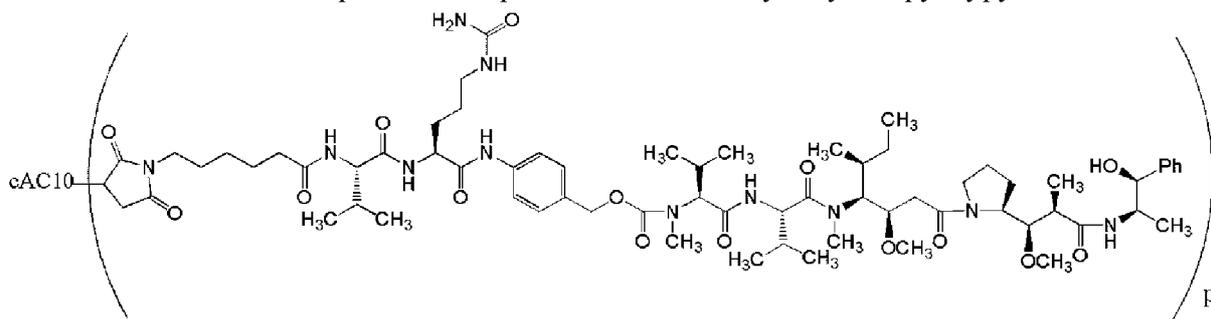
Для того чтобы составы можно было использовать для введения *in vivo*, они должны быть стерильными. Состав можно сделать стерильным путем фильтрации через стерильные фильтрационные мембраны. Терапевтические композиции в настоящем изобретении помещены в контейнер, имеющий стерильный порт доступа, например, пакет или флакон для внутривенного раствора, имеющий пробку, прокалываемую иглой для подкожных инъекций.

Путь введения соответствует известным и принятым способам, таким как однократный или многократный болюс или инфузия в течение длительного периода времени подходящим образом, например, инъекция или инфузия подкожным, внутривенным, внутрибрюшинным, внутримышечным, внутриартериальным, внутриочаговым или внутрисуставным путями, местным введением, ингаляцией или средствами замедленного высвобождения или пролонгированного высвобождения.

Состав по настоящему описанию может также содержать более одного активного соединения, если это необходимо для лечения конкретного показания, предпочтительно соединений с дополняющей активностью, которые не оказывают неблагоприятного воздействия друг на друга. Альтернативно или в дополнение, композиция может содержать цитотоксический агент, цитокин или агент, ингибирующий рост. Такие молекулы обычно присутствуют в комбинации в количествах, которые эффективны для намеченной цели.

Изобретение относится к композициям, содержащим популяцию конъюгатов анти-CD30 антитело-лекарственное средство или их антигенсвязывающих фрагментов, как описано в настоящем изобретении, для применения в способе лечения ВИЧ инфекции, описанном в настоящем изобретении. В некоторых аспектах, изобретение относится к композициям, содержащим конъюгаты антитело-лекарственное средство, где конъюгаты

антитело-лекарственное средство содержат линкер, присоединенный к MMAE, где конъюгат антитело-лекарственное средство имеет следующую структуру:



где  $p$  означает число от 1 до 8, *например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8,  $S$  представляет собой сульфгидрильный остаток анти-CD30-антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, и сAC10 означает анти-CD30 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем изобретении, такой как брентуксимаб. В некоторых вариантах осуществления,  $p$  обозначает число от 3 до 5. В некоторых вариантах осуществления, среднее значение  $p$  в композиции составляет приблизительно 4. В некоторых вариантах осуществления, популяция представляет собой смешанную популяцию конъюгатов антитело-лекарственное средство, в которой  $p$  варьируется от 1 до 8 для каждого конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления, популяция представляет собой гомогенную популяцию конъюгатов антитело-лекарственное средство, где каждый конъюгат антитело-лекарственное средство имеет одинаковое значение  $p$ .

Схемы введения подбирают для получения оптимального желаемого ответа, *например*, максимального терапевтического ответа и/или минимальных побочных эффектов. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство (*например*, брентуксимаб ведотин) вводят в дозе, рассчитанной на вес. Для введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство (*например*, брентуксимаба ведотина), доза может варьировать от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 0,05 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 15 мг/кг, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 4 мг/кг, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 3 мг/кг, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 2 мг/кг, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 1,5 мг/кг, от приблизительно 0,1 мг/кг до от приблизительно 1,3 мг/кг, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 8 мг/кг, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 3 мг/кг, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 2 мг/кг массы тела субъекта. Например, дозировки могут составлять приблизительно 0,05 мг/кг, приблизительно 0,1 мг/кг, приблизительно 0,2 мг/кг, приблизительно 0,3 мг/кг, приблизительно 0,4 мг/кг, приблизительно 0,5 мг/кг, приблизительно 0,6 мг/кг,





приблизительно 60 мг, по меньшей мере приблизительно 70 мг, по меньшей мере  
приблизительно 80 мг, по меньшей мере приблизительно 90 мг, по меньшей мере  
приблизительно 100 мг, по меньшей мере приблизительно 110 мг, по меньшей мере  
приблизительно 120 мг, по меньшей мере приблизительно 130 мг, по меньшей мере  
приблизительно 140 мг, по меньшей мере приблизительно 150 мг, по меньшей мере  
приблизительно 160 мг, по меньшей мере приблизительно 170 мг, по меньшей мере  
приблизительно 180 мг, по меньшей мере приблизительно 190 мг, по меньшей мере  
приблизительно 200 мг, по меньшей мере приблизительно 220 мг, по меньшей мере  
приблизительно 240 мг, по меньшей мере приблизительно 260 мг, по меньшей мере  
приблизительно 280 мг, по меньшей мере приблизительно 300 мг, по меньшей мере  
приблизительно 320 мг, по меньшей мере приблизительно 340 мг, по меньшей мере  
приблизительно 360 мг, по меньшей мере приблизительно 380 мг, по меньшей мере  
приблизительно 400 мг, по меньшей мере приблизительно 420 мг, по меньшей мере  
приблизительно 440 мг, по меньшей мере приблизительно 460 мг, по меньшей мере  
приблизительно 480 мг, по меньшей мере приблизительно 500 мг, по меньшей мере  
приблизительно 600 мг, по меньшей мере приблизительно 700 мг, по меньшей мере  
приблизительно 800 мг, по меньшей мере приблизительно 900 мг, по меньшей мере  
приблизительно 1000 мг, по меньшей мере приблизительно 1100 мг, по меньшей мере  
приблизительно 1200 мг, по меньшей мере приблизительно 1300 мг, по меньшей мере  
приблизительно 1400 мг или по меньшей мере приблизительно 1500 мг.

В некоторых вариантах осуществления, описанный в настоящем изобретении конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство (*например*, брентуксимаб ведотин) вводят в базовой дозе. В некоторых вариантах осуществления, базовая доза конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство представляет собой дозу (*например*, базовую дозу) от приблизительно 1 мг до приблизительно 1500 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 1000 мг, например, от приблизительно 50 мг до приблизительно 800 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 600 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 400 мг или от приблизительно 100 до приблизительно 200 мг, например приблизительно 1 мг, приблизительно 3 мг, приблизительно 5 мг, приблизительно 8 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 70 мг, приблизительно 80 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 110 мг, приблизительно 120 мг, приблизительно 130 мг, приблизительно 140 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 160 мг, приблизительно 170 мг, приблизительно 180 мг, приблизительно 190 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 220 мг, приблизительно 240 мг, приблизительно 260 мг, приблизительно 280 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 320 мг, приблизительно 340 мг, приблизительно 360 мг, приблизительно 380 мг, приблизительно 400 мг, приблизительно 420 мг, приблизительно 440 мг, приблизительно 460 мг, приблизительно 480 мг, приблизительно 500 мг, приблизительно 600 мг, приблизительно 700 мг, приблизительно 800 мг, приблизительно 900 мг,

приблизительно 1000 мг, приблизительно 1100 мг, приблизительно 1200 мг, приблизительно 1300 мг, приблизительно 1400 мг или приблизительно 1500 мг.

Примерная схема введения включает введение один раз в неделю, один раз приблизительно каждые 2 недели, один раз приблизительно каждые 3 недели, один раз приблизительно каждые 4 недели, один раз приблизительно в месяц, один раз приблизительно каждые 3-6 месяцев или дольше. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство (*например*, брентуксимаб ведотин) вводят один раз приблизительно каждые 3 недели. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство (*например*, брентуксимаб ведотин) вводят один раз приблизительно каждые 2 недели.

В некоторых вариантах осуществления, в способах по настоящему изобретению используется субтерапевтическая доза конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство (*например*, брентуксимаба ведотина). Субтерапевтические дозы конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство (*например*, брентуксимаба ведотина), применяемые в способах по настоящему изобретению выше 0,001 мг/кг и ниже 10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, субтерапевтическая доза составляет приблизительно 0,001 мг/кг - приблизительно 10 мг/кг, приблизительно 0,01 мг/кг - приблизительно 10 мг/кг, приблизительно 0,01 мг/кг - приблизительно 1 мг/кг, приблизительно 0,1 мг/кг - приблизительно 1 мг/кг или приблизительно 0,001 мг/кг - приблизительно 0,1 мг/кг массы тела. В некоторых вариантах осуществления, субтерапевтическая доза составляет, по меньшей мере приблизительно 0,001 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 0,005 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 0,01 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 0,05 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 0,1 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 0,2 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 0,3 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 0,4 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 0,5 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 0,6 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 0,7 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 0,8 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 0,9 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 1 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 1,1 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 1,2 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 1,3 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 1,4 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 1,5 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 1,6 мг/кг или по меньшей мере приблизительно 1,7 мг/кг массы тела.

В некоторых вариантах осуществления, лечение продолжают до тех пор, пока наблюдается клиническая польза или пока не возникает неприемлемая токсичность или прогрессирование заболевания.

Дозировка и частота варьируют в зависимости от периода полужизни терапевтического агента (*например*, конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство) у субъекта. В целом, антитела человека демонстрируют самый длительный период полужизни, за ними следуют гуманизированные антитела, химерные антитела и нечеловеческие антитела. Дозировка и частота введения могут варьировать в зависимости от того, является ли лечение профилактическим или терапевтическим. В профилактических

применениях, обычно вводят относительно низкую дозу с относительно небольшими интервалами в течение длительного периода времени. Некоторые пациенты продолжают получать лечение в течение всей оставшейся жизни. В терапевтических применениях, иногда требуется относительно высокая доза с относительно короткими интервалами до тех пор, пока прогрессирование заболевания не замедлится или не прекратится, и пока у пациента не проявится частичное или полное улучшение симптомов заболевания. Кроме того, пациенту может быть назначена профилактическая схема.

Фактические уровни дозировки активных ингредиентов в фармацевтических композициях по настоящему описанию можно варьировать таким образом, чтобы получить количество активного ингредиента, эффективное для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, не будучи чрезмерно токсичным для пациента. Выбранный уровень дозировки будет зависеть от множества фармакокинетических факторов, включая активность конкретных используемых композиций по настоящему описанию, путь введения, время введения, скорость выведения конкретного применяемого соединения, продолжительность лечения, другие лекарственные средства, соединения и/или материалы, используемые в комбинации с конкретными применяемыми композициями, возраст, пол, масса тела, состояние, общее состояние здоровья и анамнез пациента, проходящего лечение, и подобные факторы, хорошо известные в области медицины. Композицию по настоящему изобретению можно вводить с помощью одного или нескольких путей введения с использованием одного или нескольких из множества способов, хорошо известных в данной области техники. Как будет понятно специалистам в данной области техники, путь и/или способ введения будут варьировать в зависимости от желаемых результатов.

В некоторых вариантах осуществления, композицию, содержащую конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство, как описано в настоящем изобретении, вводят совместно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами. В некоторых вариантах осуществления, совместное введение является одновременным или последовательным. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанный в настоящем изобретении, вводят одновременно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами. В некоторых вариантах осуществления, одновременно означает, что конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанный в настоящем изобретении, и один или более терапевтических агентов вводят субъекту с интервалом менее приблизительно одного часа, например, с интервалом менее приблизительно 30 минут, менее приблизительно 15 минут, менее приблизительно 15 минут или менее приблизительно 5 минут. В некоторых вариантах осуществления, одновременно означает, что конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанный в настоящем изобретении, и один или более терапевтических агентов вводят субъекту с интервалом менее одного часа, например, менее 30 минут, менее 15 минут, менее 10 минут или менее 5 минут. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанный в настоящем изобретении, вводят

последовательно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами. В некоторых вариантах осуществления, последовательное введение означает, что конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанный в настоящем изобретении и один или более дополнительных терапевтических агентов вводят с интервалом, по меньшей мере 1 час, с интервалом, по меньшей мере 2 часа, с интервалом, по меньшей мере 3 часа, с интервалом, по меньшей мере 4 часа, с интервалом, по меньшей мере 5 часов, с интервалом, по меньшей мере 5 часов, с интервалом, по меньшей мере 6 часов, с интервалом, по меньшей мере 7 часов, с интервалом, по меньшей мере 8 часов, с интервалом, по меньшей мере 9 часов, с интервалом, по меньшей мере 10 часов, с интервалом, по меньшей мере 11 часов, с интервалом, по меньшей мере 12 часов, с интервалом, по меньшей мере 13 часов, с интервалом, по меньшей мере 14 часов, с интервалом, по меньшей мере 15 часов, с интервалом по меньшей мере 16 часов, с интервалом по меньшей мере 17 часов, с интервалом по меньшей мере 18 часов, с интервалом по меньшей мере 19 часов, с интервалом по меньшей мере 20 часов, с интервалом по меньшей мере 21 час, с интервалом по меньшей мере 22 часа, с интервалом по меньшей мере 23 часа, с интервалом, по меньшей мере 24 часа, с интервалом, по меньшей мере 2 дня, с интервалом, по меньшей мере 3 дней, с интервалом, по меньшей мере 4 дней, с интервалом, по меньшей мере 5 дней, с интервалом, по меньшей мере 7 дней, с интервалом, по меньшей мере 2 недель, с интервалом, по меньшей мере 3 недель или, с интервалом, по меньшей мере 4 недель.

В некоторых вариантах осуществления, композицию, содержащую конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство, как описано в настоящем изобретении, вводят совместно с одним или более терапевтическими агентами для устранения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений. В некоторых вариантах осуществления, совместное введение является одновременным или последовательным. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанный в настоящем изобретении, вводят одновременно с одним или более терапевтическими агентами для устранения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений. В некоторых вариантах осуществления, одновременно означает, что конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанный в настоящем изобретении, и один или более терапевтических агентов для устранения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений, вводят субъекту с интервалом менее чем приблизительно один час, например, с интервалом менее приблизительно 30 минут, с интервалом менее приблизительно 15 минут, с интервалом менее приблизительно 10 минут или с интервалом менее приблизительно 5 минут. В некоторых вариантах осуществления, одновременно означает, что конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанный в настоящем изобретении, и один или более терапевтических агентов для устранения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений вводят субъекту с интервалом менее одного часа, например, с интервалом менее 30 минут, с интервалом менее 15 минут, с интервалом менее 10 минут, с интервалом менее 5 минут. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат анти-CD30

антитело-лекарственное средство, описанный в настоящем изобретении, вводят последовательно с одним или более терапевтическими агентами для устранения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений. В некоторых вариантах осуществления, последовательное введение означает, что конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанный в настоящем изобретении, и один или более дополнительных терапевтических агентов вводят с интервалом, по меньшей мере 1 час, с интервалом, по меньшей мере 2 часа, с интервалом, по меньшей мере 3 часа, с интервалом, по меньшей мере 4 часа, с интервалом, по меньшей мере 5 часов, с интервалом, по меньшей мере 6 часов, с интервалом, по меньшей мере 7 часов, с интервалом, по меньшей мере 8 часов, с интервалом, по меньшей мере 9 часов, с интервалом, по меньшей мере 10 часов, с интервалом, по меньшей мере 11 часов, с интервалом, по меньшей мере 12 часов, с интервалом, по меньшей мере 13 часов, с интервалом, по меньшей мере 14 часов, с интервалом, по меньшей мере 15 часов, с интервалом, по меньшей мере 16 часов, с интервалом, по меньшей мере 17 часов, с интервалом, по меньшей мере 18 часов, с интервалом, по меньшей мере 19 часов, с интервалом, по меньшей мере 20 часов, с интервалом, по меньшей мере 21 час, с интервалом, по меньшей мере 22 часа, с интервалом, по меньшей мере 23 часа, с интервалом, по меньшей мере 24 часа, с интервалом, по меньшей мере 2 дня, с интервалом, по меньшей мере 3 дня, с интервалом, по меньшей мере 4 дня, с интервалом, по меньшей мере 5 дней, с интервалом, по меньшей мере 5 дней, с интервалом, по меньшей мере 7 дней, с интервалом, по меньшей мере 2 недели, с интервалом, по меньшей мере 3 недели или с интервалом, по меньшей мере 4 недели. В некоторых вариантах осуществления, одно или несколько терапевтических средств для устранения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений вводят перед конъюгатом анти-CD30-лекарственное средство, описанным в настоящем изобретении.

#### **VI. Готовые изделия или наборы**

Также в объеме настоящего изобретения представлено готовое изделие или набор, который содержит терапевтический агент, описанный в настоящем изобретении (например, конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство). Готовое изделие или набор может дополнительно содержать инструкции по применению терапевтического агента (например, конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство) в способах по изобретению. Готовое изделие или набор обычно включает этикетку, указывающую на предполагаемое использование содержимого готового изделия или набора и инструкции по применению. Термин «этикетка» включает любой письменный или записанный материал, поставляемый на или вместе с изделием или набором. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, готовое изделие или набор содержат инструкции по применению конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство (например, брентуксимаба ведотина) любым из описанных в настоящем изобретении способов.

В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к готовому изделию или набору для лечения субъекта, пораженного ВИЧ (например, имеющего ВИЧ инфекцию), где набор включает: (а) дозу в диапазоне от приблизительно 0,1 мг до

приблизительно 500 мг конъюгата анти-CD30 антители-лекарственное средство; и (b) инструкции по применению конъюгата анти-CD30 антители-лекарственное средство в любом из способов, описанных в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления для лечения пациентов-людей, готовое изделие или набор содержит конъюгат анти-CD30 антители-лекарственное средство, описанный в настоящем изобретении, *например*, брентуксимаб ведотин.

Готовое изделие или набор могут дополнительно содержать контейнер. Подходящие контейнеры включают, например, бутылки, флаконы (*например*, двухкамерные флаконы), шприцы (такие как однокамерные или двухкамерные шприцы) и пробирки. Контейнер может быть сформирован из различных материалов, таких как стекло или пластик. Контейнер содержит состав.

Готовое изделие или набор могут дополнительно содержать этикетку или вкладыш в упаковку, который находится на или связан с контейнером, может содержать инструкции по восстановлению и/или использованию состава. Этикетка или вкладыш в упаковку могут дополнительно указывать, что состав применяется или предназначен для подкожного, внутривенного или других способов введения индивидууму. Контейнер, содержащий состав, может быть одноразовым флаконом или многоразовым флаконом, что позволяет повторно вводить восстановленный состав. Готовое изделие или набор может дополнительно содержать второй контейнер, содержащий подходящий разбавитель. Готовое изделие или набор может дополнительно включать другие материалы, желательные с коммерческой, терапевтической и пользовательской точки зрения, включая другие буферы, разбавители, фильтры, иглы, шприцы и вкладыши в упаковку с инструкцией по применению.

В конкретном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к наборам для однократного введения дозы. Такие наборы содержат контейнер с водным составом терапевтического антитела, включая однокамерные или многокамерные предварительно заполненные шприцы. Типовые предварительно заполненные шприцы доступны от Vetter GmbH, Ravensburg, Germany.

В некоторых вариантах осуществления, конъюгат анти-CD30 антители-лекарственное средство, описанный в настоящем изобретении присутствует в контейнере в виде лиофилизированного порошка. В некоторых вариантах осуществления, лиофилизированный порошок находится в герметично закрытом контейнере, таком как флакон, ампула или саше, что указывает на количество активного агента. Если фармацевтический препарат вводят путем инъекции, ампула со стерильной водой для инъекций или физиологическим раствором может быть, например, предоставлена, необязательно как часть набора, чтобы ингредиенты можно было смешать перед введением. Такие наборы могут дополнительно включать, при желании, один или более различных обычных фармацевтических компонентов, таких как, например, контейнеры с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительными контейнерами и т.д., как будет очевидно специалистам в данной области техники. Распечатанные инструкции,

либо в виде вкладышей, либо в виде этикеток, с указанием количества вводимых компонентов, руководством по введению и/или руководством по смешиванию компонентов, также могут быть включены в набор.

Настоящее изобретение также относится к конъюгату анти-CD30 антитело-лекарственное средство, описанному в настоящем изобретении, который связывается с CD30 (например, CD30 человека) в комбинации с одним или более терапевтическими агентами (*например*, вторым терапевтическим агентом) для применения в любом из способов, описанных в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, готовое изделие или набор по настоящему документу необязательно дополнительно содержит контейнер, содержащий второе терапевтическое лекарственное средство (например, второй терапевтический агент), где конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство представляет собой первое лекарственное средство (например, первый терапевтический агент), и где изделие или набор дополнительно содержит инструкции на этикетке или вкладыше в упаковку для лечения индивидуума вторым лекарственным средством в эффективном количестве.

В другом варианте осуществления, изобретение относится к готовому изделию или набору, содержащий его составы, описанные в настоящем изобретении, для введения в автоматический медицинский шприц. Автоматический медицинский шприц можно описать как инъекционное устройство, которое после активации доставляет свое содержимое без дополнительных необходимых действий со стороны пациента или вводящего. Они особенно подходят для самовведения терапевтических составов, когда скорость доставки должна быть постоянной, и время доставки больше, чем несколько мгновений.

## **VII. Типовые варианты осуществления**

Варианты осуществления, представленные в настоящем изобретении, включают следующие:

1. Способ лечения ВИЧ инфекции у субъекта, включающий введение субъекту конъюгата антитело-лекарственное средство, где конъюгат антитело-лекарственное средство содержит анти-CD30 антитело или его антигенсвязывающую часть, конъюгированную с монометиллом ауристатином.

2. Способ по варианту осуществления 1, где ВИЧ инфекция представляет собой инфекцию ВИЧ-1.

3. Способ по варианту осуществления 1 или 2, где у субъекта нет гематологического рака во время введения конъюгата антитело-лекарственное средство.

4. Способ по варианту осуществления 1 или 2, где у субъекта не было гематологического рака в течение по меньшей мере 12 месяцев до введения конъюгата антитело-лекарственное средство.

5. Способ по варианту осуществления 1 или 2, где у субъекта не было гематологического рака в течение по меньшей мере 24 месяцев до введения конъюгата антитело-лекарственное средство.

6. Способ по любому из вариантов осуществления, 3-5, отличающийся тем, что

гематологический рак выбран из группы, состоящей из классической лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, кожной Т-клеточной лимфомы (CTCL) и анапластической крупноклеточной лимфомы (ALCL).

7. Способ по варианту осуществления 6, где гематологический рак представляет собой классическую лимфому Ходжкина.

8. Способ по варианту осуществления 7, где классическая лимфома Ходжкина представляет собой стадию IIA с массивной лимфаденопатией, стадию IIB, стадию III или стадию IV классической лимфомы Ходжкина.

9. Способ по варианту осуществления 6, где анапластическая крупноклеточная лимфома (ALCL) представляет собой системную анапластическую крупноклеточную лимфому (sALCL).

10. Способ по варианту осуществления 6, где анапластическая крупноклеточная лимфома (ALCL) представляет собой первичную кожную анапластическую крупноклеточную лимфому (pcALCL).

11. Способ по варианту осуществления 6, где кожная Т-клеточная лимфома (CTCL) представляет собой грибовидный микоз (MF).

12. Способ по варианту осуществления 11, где грибовидный микоз (MF) представляет собой CD30-положительный грибовидный микоз (MF).

13. Способ по любому из вариантов осуществления, 1-12, где анти-CD30 антитело конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, где переменная область тяжелой цепи содержит:

(i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1;

(ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2; и

(iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3; и

где переменная область легкой цепи содержит:

(i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4;

(ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5; и

(iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6.

14. Способ по любому из вариантов осуществления, 1-13, отличающийся тем, что анти-CD30 антитело конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8.

15. Способ по любому из вариантов осуществления, 1-13, отличающийся тем, что анти-CD30 антитело конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8.

16. Способ по любому из вариантов осуществления, 1-13, отличающийся тем, что анти-CD30 антитело конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8.

17. Способ по любому из вариантов осуществления, 1-12, отличающийся тем, что анти-CD30 антитело конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

18. Способ по любому из вариантов осуществления 1-12, где анти-CD30 антитело представляет собой AC10.

19. Способ по любому из вариантов осуществления 1-12, где анти-CD30 антитело представляет собой cAC10.

20. Способ по любому из вариантов осуществления, 1-19, где конъюгат антитело-лекарственное средство дополнительно содержит линкер между анти-CD30 антителом или его антигенсвязывающей частью и монометил ауристатином.

21. Способ по варианту осуществления 20, где линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер.

22. Способ по варианту осуществления 21, где расщепляемый пептидный линкер имеет формулу: -MC-vc-PAB-.

23. Способ по любому из вариантов осуществления 1-22, где монометил ауристатин представляет собой монометил ауристатин E (MMAE).

24. Способ по любому из вариантов осуществления 1-22, где монометил ауристатин представляет собой монометил ауристатин F (MMAF).

25. Способ по любому из вариантов осуществления 1-12, отличающийся тем, что конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой брентуксимаб ведотин.

26. Способ по любому из вариантов осуществления 1-25, где конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе в диапазоне от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 1,3 мг/кг массы тела субъекта.

27. Способ по варианту осуществления 26, где конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе в диапазоне от приблизительно 0,3 мг/кг до приблизительно 0,9 мг/кг массы тела субъекта.

28. Способ по варианту осуществления 26, где конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 0,3 мг/кг массы тела субъекта.

29. Способ по варианту осуществления 26, где конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 0,6 мг/кг массы тела субъекта.

30. Способ по варианту осуществления 26, где конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 0,9 мг/кг массы тела субъекта.

31. Способ по любому из вариантов осуществления, 1-30, где конъюгат антитело-лекарственное средство вводят один раз приблизительно каждые 3 недели.

32. Способ по любому из вариантов осуществления 1-30, где конъюгат антитело-лекарственное средство вводят один раз каждые 3 недели.

33. Способ по варианту осуществления 31 или 32, где конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в течение 6 3-недельных циклов лечения.

34. Способ по любому из вариантов осуществления, 1-33, где конъюгат антитело-лекарственное средство вводят субъекту внутривенной инфузией.

35. Способ по варианту осуществления 34, где внутривенная инфузия составляет приблизительно 30-минутную инфузию.

36. Способ по любому из вариантов осуществления 1-35, где у субъекта число CD4 лимфоцитов составляет  $<200$  клеток/ $\text{мм}^3$  до введения конъюгата антитело-лекарственное средство.

37. Способ по любому из вариантов осуществления 1-36, где у субъекта имеется РНК ВИЧ в плазме  $\geq 1000$  копий/мл до введения конъюгата антитело-лекарственное средство.

38. Способ по любому из вариантов осуществления 1-37, где у субъекта РНК ВИЧ в плазме крови  $\geq 200$  копий/мл в течение 3-месячного периода до введения конъюгата антитело-лекарственное средство.

39. Способ по любому из вариантов осуществления, 1-38, где ожидаемая продолжительность жизни субъекта составляет более 9 месяцев до введения конъюгата антитело-лекарственное средство.

40. Способ по любому из вариантов осуществления 1-39, где субъект имеет абсолютное количество нейтрофилов  $\geq 750/\text{мм}^3$ .

41. Способ по любому из вариантов осуществления 1-40, где субъект является мужчиной и имеет гемоглобин  $\geq 10,5$  г/дл.

42. Способ по любому из вариантов осуществления 1-40, где субъект является женщиной и имеет гемоглобин  $\geq 9,5$  г/дл.

43. Способ по любому из вариантов осуществления 1-42, где субъект имеет уровень аланинтрансаминазы в сыворотке (SGPT/ALT)  $< 2,5$  x верхний предел нормы (ULN).

44. Способ по любому из вариантов осуществления 1-43, где субъект имеет уровень аспаратаминотрансферазы в сыворотке (SGOT/AST)  $< 2,5$  x ULN.

45. Способ по любому из вариантов осуществления 1-44, где субъект имеет билирубин (общий)  $< 2,5$  x ULN.

46. Способ по любому из вариантов осуществления 1-44, где субъект имеет уровень креатинина  $< 1,5$  x ULN.

47. Способ по любому из вариантов осуществления 1-46, где субъект получал антиретровирусную терапию (ART) в течение по меньшей мере 24 недель до введения конъюгата антитело-лекарственное средство.

48. Способ по варианту осуществления 47, где субъект получал ART в течение по меньшей мере 12 месяцев до введения конъюгата антитело-лекарственное средство.

49. Способ по варианту осуществления 48, где субъект получал ART в течение по меньшей мере 24 месяцев до введения конъюгата антитело-лекарственное средство.

50. Способ по любому из вариантов осуществления 1-49, где конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в комбинации с ART.

51. Способ по любому из вариантов осуществления 47-50, где ART представляет собой нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, не нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, ингибитор протеазы, ингибитор слияния, антагонист CCR5, ингибитор интегразы, ингибитор пост-присоединения или фармакокинетический усилитель.

52. Способ согласно варианту осуществления 51, где ART включает два или более из нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, не нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, ингибитора протеазы, ингибитора слияния, антагониста CCR5, ингибитора интегразы, ингибитора пост-присоединения и фармакокинетического усилителя.

53. Способ согласно варианту осуществления 51, где ART включает три или более из нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, не нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, ингибитора протеазы, ингибитора слияния, антагониста CCR5, ингибитора интегразы, ингибитора пост-присоединения и фармакокинетического усилителя.

54. Способ согласно варианту осуществления 51, где ART включает четыре или более из нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, не нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, ингибитора протеазы, ингибитора слияния, антагониста CCR5, ингибитора интегразы, ингибитора пост-присоединения и фармакокинетического усилителя.

55. Способ по любому из вариантов осуществления 47-54, отличающийся тем, что ART включает один или более из абакавира, эмтрицитабина, ламивудина, тенофовира дизопроксила фумарата, зидовудина, доравирина, эфавиренза, этравирин, невирапина, рилпивирин, атазанавира, дарунавира, фосампренавира, ритонавира, саквинавира, типранавира, энфувиртида, маравирока, долутегравира, ралтегравира, ибализумаба и кобицистата.

56. Способ по любому из вариантов осуществления 1-55, где введение конъюгата антитело-лекарственное средство приводит к снижению вирусной нагрузки ВИЧ у субъекта по сравнению с вирусной нагрузкой до введения конъюгата антитело-лекарственное средство.

57. Способ по варианту осуществления 56, в котором вирусную нагрузку ВИЧ оценивают путем измерения ДНК ВИЧ, ассоциированной с CD4+ Т-клетками.

58. Способ по варианту осуществления 56, в котором вирусную нагрузку ВИЧ оценивают путем измерения РНК ВИЧ, ассоциированной с CD4+ Т-клетками.

59. Способ по любому из вариантов осуществления 1-58, отличающийся тем, что у субъекта наблюдается вирусная нагрузка менее или равная 50 копиям частиц вируса ВИЧ

на мл плазмы крови (<50 копий/мл) через по меньшей мере 24 недели, по меньшей мере 48 недель или по меньшей мере 96 недель после введения конъюгата антитело-лекарственное средство.

60. Способ по любому из вариантов осуществления 1-59, где введение конъюгата антитело-лекарственное средство приводит к элиминации ВИЧ инфекции у субъекта.

61. Способ по любому из вариантов осуществления 1-60, где введение конъюгата антитело-лекарственное средство приводит к уменьшению количества клеток Treg по сравнению с количеством до введения конъюгата антитело-лекарственное средство.

62. Способ по варианту осуществления 61, где клетки Treg являются CD4+.

63. Способ по варианту осуществления 61 или 62, где клетки Treg являются CD30+.

64. Способ по любому из вариантов осуществления, 1-63, где введение конъюгата антитело-лекарственное средство приводит к уменьшению количества Т-клеток памяти по сравнению с количеством до введения конъюгата антитело-лекарственное средство.

65. Способ по варианту осуществления 61, где Т-клетки памяти являются CD4+.

66. Способ по варианту осуществления 61 или 62, где Т-клетки памяти являются CD30+.

67. Способ по любому из вариантов осуществления 1-66, где введение конъюгата антитело-лекарственное средство приводит к увеличению числа CD4+ Т-клеток по сравнению с количеством до введения конъюгата антитело-лекарственное средство.

68. Способ по любому из вариантов осуществления 1-67, где субъектом является человек.

69. Набор, содержащий:

(а) дозировку в диапазоне от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 500 мг конъюгата антитело-лекарственное средство, которое связывается с CD30, где конъюгат антитело-лекарственное средство содержит анти-CD30 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированный с монометиллом ауристатином или его функциональным аналогом или его функциональным производным; и

(b) инструкции по применению конъюгата антитело-лекарственное средство в соответствии со способом по любому из вариантов осуществления 1-68.

70. Применение конъюгата антитело-лекарственное средство, которое связывается с CD30, для получения лекарственного средства для применения в способе по любому из вариантов осуществления 1-68.

71. Конъюгат антитело-лекарственное средство, который связывается с CD30, для применения в способе по любому из вариантов осуществления 1-68.

72. Способ увеличения числа CD4+ Т-клеточных лимфоцитов у субъекта, инфицированного вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), включающий введение субъекту конъюгата антитело-лекарственное средство, где конъюгат антитело-лекарственное средство содержит анти-CD30 антитело или его антигенсвязывающую часть, конъюгированную с монометиллом ауристатином.

73. Способ по варианту осуществления 72, где ВИЧ инфекция представляет собой

инфекцию ВИЧ-1.

74. Способ по варианту осуществления 72 или варианту осуществления 73, где у субъекта число CD4<sup>+</sup> Т-клеточных лимфоцитов составляет <200 клеток/мкл до введения конъюгата антитело-лекарственное средство.

75. Способ по любому из вариантов осуществления 72-74, где субъект имеет количество CD4<sup>+</sup> Т-клеточных лимфоцитов составляет >50 клеток/мкл до введения конъюгата антитело-лекарственное средство.

76. Способ по любому из вариантов осуществления 72-75, где субъект имел вирусную нагрузку ВИЧ в плазме ≤50 копий/мл в течение по меньшей мере 6 месяцев до введения конъюгата антитело-лекарственное средство.

77. Способ по любому из вариантов осуществления 72-75, где субъект имел вирусную нагрузку ВИЧ в плазме ≤50 копий/мл в течение по меньшей мере 12 месяцев до введения конъюгата антитело-лекарственное средство.

78. Способ по любому из вариантов осуществления 72-75, где субъект имел вирусную нагрузку ВИЧ в плазме ≤50 копий/мл в течение по меньшей мере 24 месяцев до введения конъюгата антитело-лекарственное средство.

79. Способ по любому из вариантов осуществления 72-78, где у субъекта нет гематологического рака на момент введения конъюгата антитело-лекарственное средство.

80. Способ по любому из вариантов осуществления 72-78, где у субъекта не было гематологического рака в течение по меньшей мере 12 месяцев до введения конъюгата антитело-лекарственное средство.

81. Способ по любому из вариантов осуществления 72-78, где у субъекта не было гематологического рака в течение по меньшей мере 24 месяцев до введения конъюгата антитело-лекарственное средство.

82. Способ по любому из вариантов осуществления 79-81, отличающийся тем, что гематологический рак выбран из группы, состоящей из классической лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, кожной Т-клеточной лимфомы (CTCL) и анапластической крупноклеточной лимфомы (ALCL).

83. Способ по варианту осуществления 82, где гематологический рак представляет собой классическую лимфому Ходжкина.

84. Способ по варианту осуществления 83, где классическая лимфома Ходжкина представляет собой стадию ПА с массивной лимфаденопатией, стадию ПВ, стадию III или стадию IV классической лимфомы Ходжкина.

85. Способ по варианту осуществления 82, где анапластическая крупноклеточная лимфома (ALCL) представляет собой системную анапластическую крупноклеточную лимфому (sALCL).

86. Способ по варианту осуществления 82, где анапластическая крупноклеточная лимфома (ALCL) представляет собой первичную кожную анапластическую крупноклеточную лимфому (pcALCL).

87. Способ согласно варианту осуществления 82, где кожная Т-клеточная лимфома

(CTCL) представляет собой грибовидный микоз (MF).

88. Способ согласно варианту осуществления 87, где грибовидный микоз (MF) представляет собой CD30-положительный грибовидный микоз (MF).

89. Способ по любому из вариантов осуществления 72-88, где анти-CD30 антитело конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, где переменная область тяжелой цепи содержит:

- (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1;
  - (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2; и
  - (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3; и
- где переменная область легкой цепи содержит:

- (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4;
- (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5; и
- (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6.

90. Способ по любому из вариантов осуществления 71-89, где анти-CD30 антитело конъюгата антитело-лекарственное средство содержит аминокислотную последовательность переменной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8.

91. Способ по любому из вариантов осуществления 72-89, где анти-CD30 антитело конъюгата антитело-лекарственное средство содержит аминокислотную последовательность переменной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8.

92. Способ по любому из вариантов осуществления 72-89, где анти-CD30 антитело конъюгата антитело-лекарственное средство содержит аминокислотную последовательность переменной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8.

93. Способ по любому из вариантов осуществления 72-89, где анти-CD30 антитело конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

94. Способ по любому из вариантов осуществления 72-89, где анти-CD30 антитело представляет собой AC10.

95. Способ по любому из вариантов осуществления 72-89, где анти-CD30 антитело представляет собой сАС10.

96. Способ по любому из вариантов осуществления 72-95, где конъюгат антитело-лекарственное средство дополнительно содержит линкер между анти-CD30 антителом или его антигенсвязывающей частью и монометилом ауристатином.

97. Способ по варианту осуществления 96, где линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер.

98. Способ по варианту осуществления 97, где расщепляемый пептидный линкер имеет формулу: -МС-vc-РАВ-.

99. Способ по любому из вариантов осуществления 72-98, где монометил ауристатин представляет собой монометил ауристатин Е (ММАЕ).

100. Способ по любому из вариантов осуществления 72-98, где монометил ауристатин представляет собой монометил ауристатин F (ММАF).

101. Способ по любому из вариантов осуществления 72-89, отличающийся тем, что конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой брентуксимаб ведотин.

102. Способ по любому из вариантов осуществления 72-101, где конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе в диапазоне приблизительно 1,2 мг/кг массы тела субъекта.

103. Способ по любому из вариантов осуществления 72-101, где конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе от 1,2 мг/кг массы тела субъекта.

104. Способ по любому из вариантов осуществления 72-101, где конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 0,9 мг/кг массы тела субъекта.

105. Способ по любому из вариантов осуществления 72-101, где конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 0,9 мг/кг массы тела субъекта.

106. Способ по любому из вариантов осуществления 72-105, где конъюгат антитело-лекарственное средство вводят один раз приблизительно каждые 2 недели.

107. Способ по любому из вариантов осуществления 72-105, где конъюгат антитело-лекарственное средство вводят один раз каждые 2 недели.

108. Способ по варианту осуществления 106 или 107, где конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в течение четырех 2-недельных циклов лечения.

109. Способ по любому из вариантов осуществления 72-108, где конъюгат антитело-лекарственное средство вводят субъекту путем внутривенной инфузии.

110. Способ по варианту осуществления 109, где внутривенная инфузия составляет приблизительно 30-минутную инфузию.

111. Способ по любому из вариантов осуществления 72-110, где ожидаемая продолжительность жизни субъекта составляет более 9 месяцев до введения конъюгата антитело-лекарственное средство.

112. Способ по любому из вариантов осуществления 72-111, где субъект получал антиретровирусную терапию (ART) в течение по меньшей мере 24 недель до введения конъюгата антитело-лекарственное средство.

113. Способ по варианту осуществления 112, где субъект получал ART в течение по меньшей мере 12 месяцев до введения конъюгата антитело-лекарственное средство.

114. Способ по варианту осуществления 112, где субъект получал ART в течение по меньшей мере 24 месяцев до введения конъюгата антитело-лекарственное средство.

115. Способ по любому из вариантов осуществления 72-115, где конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в сочетании с ART.

116. Способ по любому из вариантов осуществления 112-115, где ART представляет собой нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, не нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, ингибитор протеазы, ингибитор слияния, антагонист CCR5, ингибитор интегразы, ингибитор пост-прикрепления или фармакокинетический усилитель.

117. Способ по варианту осуществления 116, где ART включает два или более из нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, не нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, ингибитора протеазы, ингибитора слияния, антагониста CCR5, ингибитора интегразы, ингибитора пост-прикрепления и фармакокинетического усилителя.

118. Способ по варианту осуществления 116, где ART включает три или более из нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, не нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, ингибитора протеазы, ингибитора слияния, антагониста CCR5, ингибитора интегразы, ингибитора пост-прикрепления и фармакокинетического усилителя.

119. Способ по варианту осуществления 116, где ART включает четыре или более из нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, не нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, ингибитора протеазы, ингибитора слияния, антагониста CCR5, ингибитора интегразы, ингибитора пост-прикрепления и фармакокинетического усилителя.

120. Способ по любому из вариантов осуществления 112-119, где ART включает один или более из абакавира, эмтрицитабина, ламивудина, тенофовира дизопроксила fumarата, зидовудина, доравирина, эфавиренза, этравирин, невирапина, рилпивирин, атазанавира, дарунавира, фосампренавира, ритонавира, саквинавира, типранавира, энфувиртида, маравирока, долутегравира, ралтеговира, ибализумаба и кобицистата.

121. Способ по любому из вариантов осуществления 112-120, где ART не включает сильный ингибитор CYP3A4.

122. Способ по любому из вариантов осуществления 112-120, где ART не включает сильный ингибитор P-gp.

123. Способ по любому из вариантов осуществления 72-122, где введение конъюгата антитело-лекарственное средство приводит к увеличению числа CD4<sup>+</sup> Т-клеточных лимфоцитов у субъекта до уровня выше 200 клеток/мкл.

124. Способ по любому из вариантов осуществления 72-123, где введение конъюгата антитело-лекарственное средство приводит к увеличению числа CD4<sup>+</sup> Т-клеточных лимфоцитов, по меньшей мере на 50 клеток/мкл по сравнению с количеством CD4<sup>+</sup> Т-клеточных лимфоцитов до введения.

125. Способ по любому из вариантов осуществления 72-124, где введение конъюгата антитело-лекарственное средство приводит к увеличению количества CD8<sup>+</sup> Т-клеточных

лимфоцитов у субъекта по сравнению с количеством CD8<sup>+</sup> Т-клеточных лимфоцитов до введения.

126. Способ по любому из вариантов осуществления 72-125, где введение конъюгата антитело-лекарственное средство приводит к уменьшению числа клеток Treg по сравнению с количеством до введения конъюгата антитело-лекарственное средство.

127. Способ по варианту осуществления 126, где Treg клетки являются CD4<sup>+</sup>.

128. Способ по варианту осуществления 126 или 127, где Treg клетки являются CD30<sup>+</sup>.

129. Способ по любому из вариантов осуществления 72-128, где введение конъюгата антитело-лекарственное средство приводит к уменьшению количества Т-клеток памяти по сравнению с количеством до введения конъюгата антитело-лекарственное средство.

130. Способ по варианту осуществления 129, где Т-клетки памяти являются CD4<sup>+</sup>.

131. Способ по варианту осуществления 129 или 130, где Т-клетки памяти являются CD30<sup>+</sup>.

132. Способ по любому из вариантов осуществления 72-131, где субъекту не вводили конъюгат антитело-лекарственное средство перед введением для увеличения числа CD4<sup>+</sup> Т-клеточных лимфоцитов у субъекта.

133. Способ по любому из вариантов осуществления 72-132, где субъектом является человек.

134. Набор, включающий:

(а) дозировку в диапазоне от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 500 мг конъюгата антитело-лекарственное средство, которое связывается с CD30, где конъюгат антитело-лекарственное средство содержит анти-CD30 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированный с монометиллом ауристатином, или его функциональный аналог или его функциональное производное; и

(b) инструкции по применению конъюгата антитело-лекарственное средство в соответствии со способом по любому из вариантов осуществления 72-133.

135. Применение конъюгата антитело-лекарственное средство, который связывается с CD30, для получения лекарственного средства для применения в способе по любому из вариантов осуществления 72-133.

136. Конъюгат антитело-лекарственное средство, который связывается с CD30, для применения в способе по любому из вариантов осуществления 72-133.

Изобретение будет более полно понято со ссылкой на следующие примеры. Однако их не следует рассматривать как ограничивающие объем изобретения. Понятно, что примеры и варианты осуществления, описанные в настоящем изобретении, предназначены только для иллюстративных целей, и что различные модификации или изменения в свете этого будут предложены специалистам в данной области техники и должны быть включены в сущность и объем настоящей заявки и объем прилагаемой формулы изобретения.

#### ПРИМЕРЫ

**Пример 1: Влияние брентуксимаба ведотина (BV) на жизнеспособность Т-**

**клеток**

Чтобы оценить влияние BV на жизнеспособность активированных Т-клеток, субпопуляции наивных клеток, клеток памяти и Treg приводят к пролиферации *in vitro* в присутствии BV или контрольного конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC). Коротко, субпопуляции Т-клеток смешивают с гранулами CD3/CD28 (4:1) + IL-2 10 нг/мл в RPMI 10% FCS и распределяют  $\sim 2,0 \times 10^4$  клеток/лунку в 96-луночный круглодонный планшет. Титрование BV или контрольного IgG-ММАЕ добавляют в лунки для репликации до конечного объема 200 мкл, и планшеты инкубируют при 37°C в течение 4 дней. В последний день анализа, клетки окрашивают красителем Zombie™ Aqua Viability Dye и не конкурирующим моноклональным  $\alpha$ CD30-PE (Biolegend) для FACS анализа. Как показано на ФИГ. 1А, BV приводит к дозозависимому снижению общего числа жизнеспособных Treg и CD4 Т-клеток памяти (n=4). Поскольку популяции подмножеств Т-клеток демонстрируют гетерогенную экспрессию CD30 во время активации, и BV селективно таргетируют клетки, экспрессирующие CD30, количество жизнеспособных клеток CD30<sup>+</sup> определяют в конце анализа. Согласно с наблюдаемыми действиями на общее количество Treg и Т-клеток памяти CD4 из культуры, BV показывает усиленное истощение CD30<sup>+</sup> клеток этих подтипов (ФИГ. 1В). Количество клеток показано как доля от необработанного контроля.

**Пример 2: Экспрессия CD30 и CD30L в популяциях Т-клеток с течением времени**

Было описано, что CD30 активируется на Т-клетках и, в частности, на Т-клетках памяти, приблизительно через 48 часов после активации, в то время как меньше известно об экспрессии CD30L, захватывающих рецептор. Для оценки относительной кинетики экспрессии CD30 и CD30L на субпопуляциях Т-клеток после активации, обогащенные популяции наивных клеток, клеток памяти и Treg синхронно активируют гранулами CD3/CD28 (4:1) + IL-2 10 нг/мл в RPMI 10% FCS. Каждый день экспрессию CD30 и CD30L контролируют с помощью проточной цитометрии. На ФИГ. 2А показан типовой график экспрессии субпопуляций Т-клеток CD30 и CD30L в течение 3-дневного периода активации. Регуляторные Т-клетки показывают быструю экспрессию CD30 после активации CD3/CD28 с минимальной экспрессией CD30L, в то время как другие подмножества Т-клеток имеют тенденцию к сильной поверхностной экспрессии CD30L до CD30 (n=4) (ФИГ. 2В). Потеря CD30L совпадает с повышенной экспрессией CD30 на всех субпопуляциях Т-клеток, и может указывать на постепенный самозатухающий переход от доминантно-лигандной к доминантно-рецепторной поверхностной экспрессии. Эти данные предполагают, что повышенная экспрессия CD30, наблюдаемая на Treg, может быть связана с внутренней способностью более быстро продуцировать поверхностный CD30 или с отсутствием коэкспрессируемого лиганда, позволяющими большую поверхностную экспрессию CD30. Увеличенный CD30, экспрессируемый Treg и Т-клетками памяти CD4, после активации может усиливать мишень-опосредованную доставку лекарственного средства с помощью BV.

**Пример 3: Истечение родамина 123 с течением времени в популяциях Т-клеток**

Чувствительность клеток ко многим видам химиотерапии, включая ММАЕ, зависит от присущей клетке активности оттока лекарственного средства. Подмножества Т-клеток оценивают на предмет относительной активности откачивающей помпы с использованием анализа оттока родамина 123 в соответствии с протоколом производителя (Chemicon International, Multidrug Resistance Direct Dye Efflux Assay). Обогащенные популяции Т-клеток нагружают родамином 123, инкубируют на водяной бане при 37°C и измеряют потерю флуоресценции в течение 5-часового периода действия проточной цитометрией. Регуляторные Т-клетки не смогли вывести роламин-123 в течение 3-часового периода действия, в то время как другие Т-клетки показали эффективность истечения, управляемого высокопроницаемым гликопротеином (Pgp) от умеренной до высокой (ФИГ. 3А и 3В). ММАЕ является известным субстратом Pgp. Неспособность Treg эффективно выводить родамин предполагает склонность к более высокой аккумуляции ММАЕ после обработки ВV, и может способствовать повышению эффективности в отношении этой подгруппы Т-клеток.

**Пример 4: Эффекты обработки популяций Т-клеток свободным монометилмом ауристатином Е (ММАЕ)**

Чтобы оценить влияние свободного ММАЕ на различные популяции Т-клеток, наивные (CD45RA+, CD45RO-) и памяти (CD45RA-, CD45RO+) Т-клетки CD4 и CD8 и регуляторные Т-клетки CD25<sup>hi</sup>CD127<sup>lo</sup> обогащают лейкопаками здоровых доноров и активируют гранулами CD3/CD28 и IL-2 (10 нг/мл) в круглодонных 96-луночных планшетах для тканевых культур в течение 4 дней с титрованием свободного монометила ауристатина Е (ММАЕ). Как показано в таблице 1 и на ФИГ. 4, Т-клетки памяти и Treg показали аналогичную чувствительность к свободному ММАЕ *in vitro*. Данные представлены в виде количества клеток по отношению к необработанному контролю.

**Таблица 1.**

Популяция Т-клеток	IC <sub>50</sub> (нМ)
Treg	0,43
Наивные CD4	1,13
CD4 памяти	0,55
Наивные CD8	1,96
CD8 памяти	0,77

**Пример 5: Клиническое исследование фазы I/II по оценке добавления брентуксимаба ведотина к комбинированной антиретровирусной терапии (сART) у субъектов с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)**

Оно представляет собой открытое многоцентровое исследование брентуксимаба ведотина в комбинации с сART у субъектов с ВИЧ с неадекватным количеством лимфоцитов CD4, несмотря на сART. В настоящем изобретении оценивают эффективность, безопасность и переносимость брентуксимаба ведотина в комбинации с сART у субъектов с ВИЧ.

Несмотря на высокоактивную сART, вирусные резервуары сохраняются в инфицированных клетках у людей, получающих сART. Существует несколько терапевтических стратегий для уменьшения количества этих персистентно инфицированных клеток, и срочно необходимы новые подходы для устранения или снижения нагрузки резервуара ВИЧ. Т-регуляторные клетки (Treg) были вовлечены в качестве возможного резервуара для ВИЧ. Было продемонстрировано, что Treg экспрессируют CD30. У субъектов с CD30+ лимфомами, лечение брентуксимабом ведотином привело к снижению Treg. Это исследование будет оценивать влияние брентуксимаба ведотина на вирусный резервуар ВИЧ по данным изменений количества лимфоцитов и вирусной нагрузки ВИЧ.

#### *Способы*

Оно представляет собой открытое многоцентровое исследование брентуксимаба ведотина в комбинации с сART у субъектов с ВИЧ с неадекватным количеством лимфоцитов CD4, несмотря на сART. Всего в исследование будет включено 30 субъектов в течение 24 месяцев. Все включенные субъекты будут иметь подтвержденный диагноз ВИЧ и неадекватное количество лимфоцитов CD4, несмотря на оптимальную сART. Каждый из десяти субъектов будет получать лечение брентуксимабом ведотином в дозах 0,3 мг/кг, 0,6 мг/кг или 0,9 мг/кг внутривенной (в/в) инфузией в течение приблизительно 30 минут в 1 день каждого 21-дневного цикла в течение всего 6 циклов. Субъекты также будут продолжать свою предыдущую схему сART. Оценки эффективности будут проводиться во время исследования, в конце цикла 1, цикла 2 и в конце лечения (ЕОТ) и каждые 3 месяца отслеживания в течение 1 года. Безопасность будет оцениваться путем сбора информации о нежелательных явлениях и использования местных лабораторий. Субъекты, включенные в исследование, имеют возраст  $\geq 18$  лет. Критерии включения и критерии исключения для субъектов, включенных в исследование, показаны в таблице 2.

**Таблица 2. Перечень критериев включения и исключения**

<p><b>Критерии включения</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Мужчины и женщины, возраст <math>\geq 18</math> лет;</li> <li>2. ВИЧ-1 серопозитивный, с документально подтвержденной инфекцией ВИЧ-1 через официальную, подписанную историю болезни (например, лабораторный отчет);</li> <li>3. Получение комбинированной антиретровирусной терапии (сART), по меньшей мере 24 недели.</li> <li>4. Количество CD4 лимфоцитов <math>&lt; 200</math> клеток/<math>\text{мм}^3</math></li> <li>5. РНК ВИЧ-1 в плазме <math>\geq 1000</math> копий/мл во время скринингового визита и документально подтвержденная определяемая вирусная нагрузка (РНК ВИЧ-1 <math>&gt; 200</math> копий/мл) в течение последних 3 месяцев до скринингового визита;</li> <li>6. Имеет ожидаемую продолжительность жизни <math>&gt; 9</math> месяцев;</li> </ol>
----------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

7. Лабораторные значения при скрининге:

Абсолютное количество нейтрофилов (ANC)  $\geq 750/\text{мм}^3$ ;

Гемоглобин (Hb)  $\geq 10,5$  г/дл (мужчины) или  $\geq 9,5$  г/дл (женщины);

Тромбоциты  $\geq 75000/\text{мм}^3$ ;

Сывороточная аланинтрансаминаза (SGPT/ALT)  $< 2,5$  x верхний предел нормы (ULN);

Сывороточная аспартаттрансаминаза (SGOT/AST)  $< 2,5$  x ULN;

Билирубин (общий)  $< 2,5$  x ULN, если не присутствует болезнь

Жильбера или субъект не получает атазанавир при отсутствии других признаков серьезного заболевания печени; и

Креатинин  $\leq 1,5$  x ULN

8. Клинически нормальная электрокардиограмма в 12 отведениях (ЭКГ) в покое во время скринингового визита или, в случае отклонений от нормы, не считающаяся клинически значимой по мнению главного исследователя.

9. Пациенты мужского и женского пола и их партнеры детородного возраста должны согласиться на использование 2 признанных с медицинской точки зрения способов контрацепции (например, барьерные контрацептивы [мужской презерватив, женский презерватив или диафрагма со спермицидным гелем], гормональные контрацептивы [имплантаты, инъекции, комбинированные пероральные контрацептивы, трансдермальные пластыри или противозачаточные кольца] и внутриматочные устройства в ходе исследования (за исключением женщин, не способных к деторождению, и стерилизованных мужчин). Женщины детородного возраста должны иметь отрицательный сывороточный тест на беременность во время скринингового визита и отрицательный тест мочи на беременность до получения первой дозы исследуемого препарата; и

10. Желание и возможность участвовать во всех аспектах исследования, включая использование в/в препаратов, завершение субъективных оценок, проведение запланированных визитов в клинику и соблюдение всех требований протокола, что подтверждается предоставлением письменного информированного согласия.

<p><b>Критерии исключения</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Активное злокачественное новообразование или анамнез активного злокачественного новообразования в течение 24 месяцев</li> <li>2. Любое в настоящее время активное СПИД-определяющее заболевание в соответствии с состояниями Категории С согласно Системе классификации Центра контроля заболеваний (CDC) для ВИЧ инфекции, за следующими исключениями: местная кожная саркома Капоши, синдром истощения, вызванный ВИЧ, или любое другое СПИД-определяющее заболевание для которого не требуется терапевтическое лечение ИЛИ требуемое лечение не входит в список запрещенных лекарственных средств;</li> <li>3. Субъекты с исходным заболеванием печени, включая активную инфекцию гепатита В или С или любую другую активную инфекцию, вторичную по отношению к ВИЧ, требующую неотложной терапии;</li> <li>4. Любое лабораторное отклонение <math>\geq 3</math> степени по шкале оценки СПИД;</li> <li>5. Необъяснимая лихорадка или клинически значимое заболевание в течение 2 недель до первой дозы исследуемого препарата;</li> <li>6. Любая вакцинация в течение 2 недель до первой дозы исследуемого препарата;</li> <li>7. Любая иммуномодулирующая терапия (за исключением стероидной премедикации) или системная химиотерапия в течение 4 недель до скринингового визита;</li> <li>8. Любая радиационная терапия в течение 4 недель до скринингового визита;</li> <li>9. Участие в экспериментальном(ых) испытании(ях) лекарственного средства в течение 4 недель до скринингового визита;</li> <li>10. Любое предшествующее воздействие брентуксимаба ведотина;</li> <li>11. Женщины, которые беременны, лактируют или кормят грудью, или которые планируют забеременеть во время исследования; и</li> <li>12ж. Любые серьезные заболевания (кроме инфекции ВИЧ-1) или клинически значимые результаты, которые, по мнению исследователя, потенциально могут поставить под угрозу соблюдение схемы исследования или возможность оценки безопасности/эффективности.</li> </ol>
---------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Первичные цели исследования: 1) оценить безопасность и переносимость

брентуксимаба ведотина в сочетании с сART и 2) оценить влияние брентуксимаба ведотина в сочетании с сART на субпопуляции клеток CD4, CD8 и Treg. Вторичной целью является оценка влияния брентуксимаба ведотина плюс сART на вирусную нагрузку ВИЧ. Субъекты будут оцениваться на предмет изменений в клетках CD4, CD8, Treg и других субпопуляциях лимфоцитов, а также на изменения в вирусной нагрузке ВИЧ. Оценки безопасности будут включать наблюдение и регистрацию нежелательных явлений, физические результаты обследования и лабораторные исследования.

**Пример 6: Клиническое исследование фазы II, оценивающее добавление брентуксимаба ведотина к комбинированной антиретровирусной терапии (сART) у субъектов с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)**

Оно представляет собой открытое, многоцентровое, рандомизированное исследование фазы 2 для оценки эффекта брентуксимаба ведотина (ADCETRIS®) у пациентов с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), у которых наблюдается неадекватное восстановление иммунитета, несмотря на подавление вируса с помощью комбинированной антиретровирусной терапии (ART).

Одним из наиболее значимых факторов риска смертности от всех причин у лиц, живущих с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)/синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) (PLWHA), является неполное восстановление CD4<sup>+</sup> Т-клеток, в частности, уровни ниже 200 клеток/мкл. Плохое восстановление количества CD4<sup>+</sup> Т-клеток у PLWHA не только увеличивает показатели смертности от всех причин, но также влияет на частоту СПИД-определяющих злокачественных новообразований (NHL, саркома Капоши и рак шейки матки), не СПИД-определяющих злокачественных новообразований, инфекционных осложнений, и относится к повышенному риску сердечно-сосудистых явлений.

Несмотря на то, что введение ART снизило смертность от всех причин, заболеваемость раком и инфекционные осложнения, не у всех PLWHA наблюдается увеличение числа CD4<sup>+</sup> Т-клеток при приеме анти-ВИЧ препаратов. В зависимости от исследования, от 15% до 30% у всех пациентов, получающих ART, достигается неопределяемость вируса ВИЧ-1 в периферической крови с незначительным или нулевым увеличением количества CD4<sup>+</sup> Т-клеток. Таких пациентов называют иммунологическими нереспондерами (INR), и неспособность увеличить количество CD4<sup>+</sup> Т-клеток, несмотря на длительное подавление вируса во время ART, может быть связана с несколькими факторами риска. Они включают, но не ограничены ими, пожилой возраст, более низкое начальное количество CD4<sup>+</sup> Т-клеток и более длительный период от начала ART до начала периода подавления вируса.

Брентуксимаб ведотин представляет собой CD30-направленный конъюгат антитело-лекарственное средство (ADC), состоящий из 3 компонентов: 1) химерного IgG1 антитела сAC10, специфичного к CD30 человека; 2) агента, разрушающего микротрубочки, монометила ауристатина Е (ММАЕ); и 3) расщепляемого протеазой линкера, который ковалентно связывает ММАЕ с сAC10. Таргетная доставка ММАЕ к опухолевым клеткам,

экспрессирующим CD30, является основным механизмом действия брентуксимаба ведотина. Связывание MMAE с тубулином разрушает сеть микротрубочек внутри клетки, впоследствии вызывая остановку клеточного цикла и апоптоз. Другие доклинические исследования предполагают дополнительные сопутствующие механизмы действия, в том числе антителозависимый клеточный фагоцитоз, эффекты «свидетеля» на близлежащие клетки в микроокружении опухоли из-за высвобождения MMAE; и иммуногенную гибель клеток из-за стресса эндоплазматического ретикулума, который управляет воздействием иммунных активирующих молекул, которые могут стимулировать Т-клеточный ответ.

#### *Способы*

Оно представляет собой открытое, многоцентровое, рандомизированное исследование фазы 2 для оценки эффекта брентуксимаба ведотина (ADCETRIS®) у субъектов с ВИЧ, у которых наблюдается неадекватное восстановление иммунитета, несмотря на подавление вируса с помощью ART. Субъекты должны иметь документально подтвержденную инфекцию ВИЧ-1 и быть иммунологическими нереспондерами (INR), как определено в критериях включения. Субъекты должны получать ART и иметь вирусную нагрузку ВИЧ <50 копий/мл в течение по меньшей мере 24 месяцев. Подходящие субъекты также должны иметь количество CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов от 51 до 200 клеток/мкл при скрининге. Сильные ингибиторы CYP3A4 или P-gp исключены; однако субъекты, принимающие эти препараты, могут перейти на разрешенную схему ART после 7-дневного вымывания, и по-прежнему иметь право на включение в исследование. Все субъекты должны оставаться на разрешенной схеме ART во время прием брентуксимаба ведотина.

Приблизительно 60 субъектов будут включены и рандомизированы в соотношении 2:1 либо в группу лечения (группа 1), либо в контрольную группу (группа 2) следующим образом:

Группа 1: брентуксимаб ведотин 1,2 мг/кг+ART

Группа 2: только ART (возможность перехода на 24 неделе и получения брентуксимаба ведотина)

Субъекты в группе 1 будут получать брентуксимаб ведотин в дозе 1,2 мг/кг q2wk в течение 4 доз. Если количество CD4<sup>+</sup> Т-клеток не поднимется выше 200 клеток/мкл после 4 доз брентуксимаба ведотина, субъекты в группе 1 могут получить дополнительные 2 дозы (на 8 и 10 неделе) после обсуждения и согласования между исследователем и медицинским наблюдателем.

Через 24 недели субъекты контрольной группы (группа 2) могут получить брентуксимаб ведотин в той же дозе и по той же схеме, что и в группе 1.

Любой субъект (группа 1 или группа 2), который получает брентуксимаб ведотин и испытывает увеличение количества CD4<sup>+</sup> Т-клеток выше 200 клеток/мкл с минимальным увеличением на 50 клеток/мкл, которое впоследствии снижается до уровня ниже 200 клеток/мкл в течение 24-48 недель после последней дозы может быть повторно лечен (только один раз) до 2 дополнительными дозами брентуксимаба ведотина 1,2 мг/кг q2wk, если все критерии приемлемости продолжают соблюдаться. Повторно леченных субъектов

будут отслеживать в течение дополнительных 12 месяцев после повторного лечения для оценки продолжительности ответа.

Безопасность будет постоянно контролироваться на протяжении всего исследования спонсором и Комитетом по мониторингу безопасности (SMC) с рассмотрением вопроса о прекращении включения, если заболеваемость и/или тяжесть токсичности приводят к оценке риска и пользы, неприемлемой для исследуемой популяции.

SMC рассмотрит вопрос о том, разрешено ли продолжать лечение субъектам, уже получающим лечение, необходимы ли изменения протокола для продолжения включения или следует ли прекратить исследование.

Критерии включения и критерии исключения субъектов, подлежащих включению в исследование, показаны в таблице 3.

**Таблица 3. Перечень критериев включения и исключения**

<p><b>Критерии включения</b></p>	<p>1. Мужчина или женщина в возрасте <math>\geq 18</math> лет.</p> <p>2. ВИЧ-1 сероположительный, с подтверждением заражения одним из следующих способов:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Документация диагноза в медицинской карте субъекта, сделанная лицензированным врачом</li> <li>• Документация о получении ART по назначению лицензированного врача, за исключением профилактических мероприятий до воздействия.</li> <li>• Обнаружение рибонуклеиновой кислоты (РНК) ВИЧ-1 с помощью одобренного FDA анализа РНК ВИЧ-1, демонстрирующего <math>&gt;20</math> копий РНК/мл</li> <li>• Любой одобренный FDA тест на скрининг антитела к ВИЧ и/или комбинированный анализ ВИЧ антитело/антиген, подтвержденный вторым тестом на ВИЧ, одобренным FDA.</li> </ul> <p>3. Иммунологический нереспондер, определяемый как:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Получал ART с вирусной нагрузкой ВИЧ <math>&lt;50</math> копий/мл, по меньшей мере в течение 24 месяцев.</li> </ul> <p>Примечание: Вирусная нагрузка ВИЧ (РНК ВИЧ-1 в плазме) будет измеряться с помощью количественного анализа полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием теста, одобренного FDA. Субъекты, которые имели определяемую вирусную нагрузку <math>&lt;200</math> копий/мл в течение предыдущих 24 месяцев, которые затем стали неопределяемыми при следующей оценке вирусной нагрузки, имеют право на включение, если 1) определяемая вирусная</p>
----------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

нагрузка не наблюдалась в течение 6 месяцев после скрининга и 2) повышение вирусной нагрузки не происходило более двух раз в течение 24-месячного периода.

Примечание: Схема ART может быть выбрана исследователем, за исключением сильных ингибиторов СYP3A4 или P-gp (например, ритонавира, кобицистата), которые запрещены. Субъекты могут перейти на разрешенную схему ART после 7-дневного периода вымывания и по-прежнему рассматриваться для включения.

- Имеет количество CD4+ Т-клеточных лимфоцитов от 51 до 200 клеток/мкл.

4. Ожидаемая продолжительность жизни >9 месяцев.

5. Лабораторные значения при скрининговом визите:

- Абсолютное количество нейтрофилов  $\geq 1000/\text{мм}^3$ .

- Гемоглобин  $\geq 10,5$  г/дл (мужчины) или  $\geq 9,5$  г/дл (женщины).

- Тромбоциты  $\geq 75000/\text{мм}^3$ .

- Аланинтрансаминаза (ALT) и аспартаттрансаминаза (AST)  $< 3,0$  x верхний предел нормы (ULN).

- Билирубин (общий)  $< 1,5$  x ULN или  $\leq 3$  x ULN для пациентов с болезнью Жильбера. Если повышенный билирубин считается вторичным по отношению к ART, общий билирубин должен быть  $\leq 3,5$  мг/дл, прямой билирубин должен быть нормальным, и AST и ALT должны быть  $\leq 3$  x ULN.

- Креатинин  $\leq 1,5$  x ULN; если креатинин  $> 1,5$  мг/дл, расчетная скорость клубочковой фильтрации (GFR) должна быть  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с использованием уравнения исследования «Модификация диеты при заболеваниях почек» (MDRD), если применимо.

6. Оценка работоспособности по Карновски  $\geq 50\%$ .

7. Клинически нормальная электрокардиограмма в 12 отведениях (ЭКГ) в покое во время скринингового визита или, в случае отклонений от нормы, считающаяся не значимой клинически по мнению исследователя.

8. Отрицательный результат на гепатит В или, если инфицированы гепатитом В, получают терапию против гепатита В. Все участники должны пройти скрининг на гепатит В. Согласно рекомендациям

	<p>IDSA и AASD, те участники, у которых отсутствует иммунитет, определяемый отсутствием поверхностного антитела гепатита В, и демонстрирующие признаки хронической инфекции (например, HBsAg+, HBcore+, HBsAB-) должны будут проходить терапию против гепатита В во время исследования, чтобы иметь право на включение. Субъекты будут допущены для включения в исследование, если функциональные пробы печени в норме и нет признаков цирроза. Точная терапия гепатита В будет на усмотрение специалиста по инфекционным заболеваниям или исследователя, однако все субъекты с острым гепатитом В или с нормальными трансаминазами и HBsAg+ и IgM+ для основного антигена гепатита не будет соответствовать требованиям для включения.</p> <p>9. Субъекты с анамнезом вируса гепатита С (HCV) имеют право на включение только в том случае, если они завершили лечение HCV и демонстрируют устойчивую вирусологическую ремиссию.</p> <p>10. Субъекты детородного возраста должны иметь отрицательный результат теста на беременность на бета-хорионический гонадотропин человека (<math>\beta</math>-hCG) в сыворотке или моче в течение 7 дней до первой дозы брентуксимаба ведотина. Субъекты с ложноположительными результатами и задокументированным подтверждением того, что субъект не является беременным, имеют право на участие Субъектами, не способными к деторождению, являются пациенты в постменопаузе &gt;1 года или перенесшие двустороннюю овариэктомию или гистерэктомию.</p> <p>11. В случае сексуальной активности, которая может привести к беременности, субъекты с детородным потенциалом и субъекты, которые могут стать отцами детей и иметь партнеров с детородным потенциалом, должны согласиться использовать 2 эффективных метода контрацепции во время исследования и в течение 6 месяцев после последней дозы исследуемого препарата.</p> <p>12.ж Субъект или законный представитель субъекта должен предоставить письменное информированное согласие.</p>
<p><b>Критерии исключения</b></p>	<p>1. Любое в настоящее время активное СПИД-определяющее заболевание в соответствии с состояниями Категории С согласно</p>

Системе классификации CDC для ВИЧ инфекции, со следующими исключениями: ограниченная кожная саркома Капоши, не требующая в настоящее время системной терапии, синдром истощения, вызванный ВИЧ, или любое другое СПИД-определяющее заболевание, для которого терапевтического лечения не требуется ИЛИ требуемое лечение не входит в список запрещенных препаратов.

2. Острое заболевание печени или любая другая активная инфекция, вторичная по отношению к ВИЧ, требующая неотложной терапии. Субъекты с гепатитом В или С должны соответствовать критериям нормального функционального теста печени, чтобы иметь право на включение.

3. Любая не гематологическая лабораторная аномалия  $\geq 3$  степени согласно NCI CTCAE версии 5.0.

4. Необъяснимая лихорадка или клинически значимое заболевание в течение 2 недель до первой дозы исследуемого препарата.

5. Анамнез прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (PML).

6. Анамнез вируса Джона Каннингема (JCV), идентифицированного в спинномозговой жидкости.

7. Цирроз печени, вторичный по любой причине.

8. Любая ослабленная вакцина в течение 2 недель до первой дозы исследуемого препарата.

9. Любая иммуномодулирующая терапия (за исключением стероидной премедикации) в течение 4 недель до скринингового визита.

10. Предыдущее злокачественное новообразование в течение 2 лет, кроме кожной базально-клеточной или плоскоклеточной карциномы, карциномы in situ шейки матки, анального интраэпителиального новообразования или кожной саркомы Капоши. Субъекты с предшествующими злокачественными новообразованиями должны пройти всю терапию по меньшей мере за 2 года до включения, без каких-либо доказательств заболевания с момента окончания терапии.

11. Задokumentированный анамнез церебральных сосудистых

	<p>явлений (инсульт или преходящая ишемическая атака), нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность или сердечные симптомы, соответствующие классу III-IV Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, в течение 6 месяцев до первой дозы брентуксимаба ведотина.</p> <p>12. Периферическая сенсорная или моторная невропатия 2 степени или выше на исходном уровне.</p> <p>13. Участие в экспериментальных испытаниях лекарственного средства в течение 4 недель до скринингового визита.</p> <p>14. Любое предшествующее воздействие брентуксимаба ведотина.</p> <p>15. Известная гиперчувствительность к любому эксципиенту, содержащемуся в лекарственном составе брентуксимаба ведотина.</p> <p>16. Женщины, которые беременны, лактируют или кормят грудью, или которые планируют забеременеть во время исследования.</p> <p>17. Любые серьезные заболевания (кроме инфекции ВИЧ-1) или клинически значимые результаты, которые, по мнению исследователя, потенциально могут поставить под угрозу соблюдение схемы исследования или возможность оценить безопасность и эффект.</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Брентуксимаб ведотин представляет собой стерильную, не содержащую консервантов, лиофилизированную лепешку или порошок от белого до почти белого цвета, поставляемый Seattle Genetics в одноразовых флаконах для восстановления для внутривенного введения. Каждый флакон продукта содержит брентуксимаб ведотин, трегалозу, цитрат натрия и полисорбат 80.

Флаконы с брентуксимабом ведотином поставляются в одноразовых контейнерах. Брентуксимаб ведотин следует восстанавливать с помощью соответствующего количества стерильной воды для инъекций, Фармакопея США (USP) или эквивалентной. Флакон следует осторожно вращать до полного растворения содержимого. Флакон нельзя встряхивать. Восстановленный лекарственный продукт необходимо осмотреть визуально на наличие твердых частиц и изменение цвета. Требуемый объем восстановленного лекарственного препарата следует развести в инфузионном пакете. Пакет следует осторожно перевернуть, чтобы смешать раствор. Пакет нельзя встряхивать. Перед введением, восстановленный и разведенный лекарственный препарат следует визуально осмотреть на наличие твердых частиц и обесцвечивание.

Брентуксимаб ведотин будет вводиться путем внутривенной инфузии в течение приблизительно 30 минут. Доза для всех субъектов, получающих брентуксимаб ведотин,

составляет 1,2 мг/кг q2wk в течение 4 доз. Если число CD4<sup>+</sup> Т-клеток не превышает 200 клеток/мкл после 4 доз брентуксимаба ведотина субъекты могут получить до 2 дополнительных доз после обсуждения и согласования между исследователем и медицинским наблюдателем. Схема введения, включая уровень дозы, частоту введения и продолжительность введения, может быть изменена в соответствии с рекомендациями SMC на основе обзора имеющихся данных по безопасности.

При отсутствии IRR следует рассчитать скорость инфузии для всех субъектов, чтобы достичь 30-минутного периода инфузии. Брентуксимаб ведотин нельзя вводить в виде в/в или болюсного введения. Брентуксимаб ведотин нельзя смешивать с другими препаратами.

Дозирование в зависимости от массы тела основано на фактической массе тела субъекта. Дозы должны быть скорректированы для субъектов, у которых наблюдается изменение массы тела на  $\geq 10\%$  по сравнению с исходным уровнем. Массу тела субъекта необходимо измерять во время всех соответствующих окон оценки, как описано в графике событий. Другие корректировки дозы для изменения массы тела разрешены в соответствии со стандартом медицинского учреждения. Округление допустимо в пределах 5% от номинальной дозы. Исключение для введения на основе массы тела сделано для субъектов с массой тела более 100 кг; дозы будут основаны на 100 кг для этих лиц. Максимальная доза, рассчитанная на дозу в этом исследовании, составляет 120 мг.

В Таблице 4 описаны рекомендуемые изменения доз при токсичности, связанной с исследуемым лечением. Дозы, сниженные при токсичности, связанной с лечением, не следует увеличивать без обсуждения со спонсором.

**Таблица 4: Рекомендуемые модификации дозы при токсичности, связанной с брентуксимабом ведотином**

Токсичность	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Периферическая невропатия	Продолжать на том же уровне дозы	Приостановить до тех пор, пока токсичность не уменьшится до 1 степени или исходного уровня, затем возобновить лечение в дозе 0,9 мг/кг <sup>a, f</sup>	Прекратить лечение <sup>g</sup>	Прекратить лечение <sup>g</sup>
Не гематологическая (кроме	Продолжать на том же уровне дозы	Продолжать на том же уровне дозы	Приостановить дозу до тех пор, пока токсичность	Приостановить дозу до тех пор, пока

периферическо й невропатии)	не станет $\leq 2$ степени или не вернется к исходному уровню, затем возобновить лечение на том же уровне дозы <sup>b</sup> .	токсичность не станет $\leq 2$ степени или не вернется к исходному уровню, затем уменьшить дозу до 0,9 мг/кг и возобновить лечение или прекратить его по усмотрению исследователя <sup>a</sup> .
		b, c.

Гематологическая <sup>d</sup>	Продолжать на том же уровне дозы	Продолжать на том же уровне дозы	Приостановить до тех пор, пока токсичность не уменьшится до $\leq 2$ степени или исходного уровня, затем возобновить лечение на том же уровне дозы <sup>e</sup> . При нейтропении 3 или 4 степени следует рассмотреть возможность поддержки фактором роста (G-CSF или GM-CSF) для последующих доз. Если нейтропения 4 степени рецидивирует, несмотря на поддержку фактором роста, рассмотреть вопрос о прекращении или снижении дозы до 0,9 мг/кг.
-------------------------------	----------------------------------	----------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

a Снижение дозы ниже 0,9 мг/кг допускается после обсуждения с медицинским наблюдателем. Токсичности также могут управляться задержкой дозы после обсуждения с медицинским наблюдателем.

b Субъекты, у которых развились нарушения электролитного баланса 3 или 4 степени, могут продолжать исследуемое лечение без перерыва.

c Лечение следует прекратить у субъектов, у которых возникли инфузионные реакции 4 степени.

d Поддержка переливанием продуктов крови, разрешенная в соответствии со стандартом медицинской помощи учреждения.

е Субъекты, у которых развилась лимфопения 3 или 4 степени, могут продолжать исследуемое лечение без перерыва.

f В случае отмены лекарственного средства из-за периферической невропатии 2 степени, возобновление исследуемого лечения может произойти после обсуждения с медицинским наблюдателем.

g Периферическая невропатия 3 или 4 степени будет наблюдаться до разрешения, возвращения к исходному уровню или закрытия исследования.

Обычная премедикация не должна проводиться для предотвращения IRR до введения первой дозы брентуксимаба ведотина. Однако субъекты, у которых наблюдается IRR 1 или 2 степени, могут получать последующие инфузии брентуксимаба ведотина с премедикацией. Субъекты, у которых наблюдается IRR 3 или 4 степени потенциально могут получить дополнительное лечение брентуксимабом ведотином по усмотрению исследователя после обсуждения со спонсором.

В этом исследовании будут оцениваться безопасность и эффект брентуксимаба ведотина у субъектов с ВИЧ. Конкретные цели и соответствующие конечные точки исследования приведены в таблице 5.

**Таблица 5. Цели и соответствующие конечные точки**

<b>Первичная цель</b>	<b>Соответствующая первичная конечная точка</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Оценить способность брентуксимаба ведотина повышать количество CD4<sup>+</sup> Т-клеточных лимфоцитов выше 200 клеток/мкл на 16 неделе с минимальным увеличением на 50 клеток/мкл</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Доля субъектов на 16 неделе с количеством CD4<sup>+</sup> Т-клеточных лимфоцитов &gt;200 клеток/мкл с минимальным увеличением на 50 клеток/мкл</li> </ul>
<b>Вторичные цели</b>	<b>Соответствующие вторичные конечные точки</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Оценить изменения числа CD4<sup>+</sup> Т-клеточных лимфоцитов после лечения брентуксимабом ведотином.</li> <li>Оценить способность брентуксимаба ведотина повышать количество CD4<sup>+</sup> Т-клеточных лимфоцитов в другие моменты времени, кроме 16 недели.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Изменение по сравнению с исходным уровнем на 2, 4, 6, 8, 16, 24, 32 и 48 неделях количества CD4<sup>+</sup> Т-клеточных лимфоцитов</li> <li>Доля субъектов на 2, 4, 6, 8, 16, 24, 32 и 48 неделях с количеством CD4<sup>+</sup> Т-клеточных лимфоцитов &gt;200 клеток/мкл</li> <li>Доля субъектов на 2, 4, 6, 8, 24, 32 и 48 неделях с количеством CD4<sup>+</sup> Т-клеточных лимфоцитов &gt;200 клеток/мкл с минимальным увеличением на 50</li> </ul>

	клеток/мкл
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оценить влияние брентуксимаба ведотина на количество CD8<sup>+</sup> Т-клеток и соотношение CD4:CD8.</li> <li>• Для оценки продолжительности повышения количества CD4<sup>+</sup> Т-клеточных лимфоцитов, индуцированного брентуксимабом ведотином.</li> <li>• Оценить влияние брентуксимаба ведотина на Treg и другие субпопуляции Т-клеток.</li> <li>• Оценить влияние брентуксимаба ведотина на вирусную нагрузку ВИЧ.</li> <li>• Для оценки частоты оппортунистических инфекций и смертности от любых причин</li> <li>• Оценить безопасность и переносимость брентуксимаба ведотина у пациентов с ВИЧ.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Изменение по сравнению с исходным уровнем на 2, 4, 6, 8, 16, 24, 32 и 48 неделях количества CD8<sup>+</sup> Т-клеточных лимфоцитов и соотношения CD4:CD8</li> <li>• Продолжительность увеличения количества CD4<sup>+</sup> Т-клеточных лимфоцитов &gt;200 клеток/мкл</li> <li>• Продолжительность увеличения количества лимфоцитов CD4<sup>+</sup> Т-клеток &gt;200 клеток/мкл с минимальным увеличением на 50 клеток/мкл</li> <li>• Изменение по сравнению с исходным уровнем на 2, 4, 8, 16 и 24 неделе в Treg и других субпопуляциях Т-клеток</li> <li>• Доля субъектов на 2, 4, 6, 8, 16, 24, 32 и 48 неделях с вирусной нагрузкой ВИЧ &lt;50 копий/мл</li> <li>• Доля субъектов со смертельным или не смертельным исходом, связанным со СПИД, оппортунистическими заболеваниями или смертью по любой причине</li> <li>• Тип, частота, тяжесть, серьезность и взаимосвязь нежелательных явлений</li> <li>• Тип, частота и тяжесть лабораторных отклонений</li> </ul>

---

**Исследовательские цели**


---

**Соответствующие исследовательские конечные точки**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оценить возможную связь между уровнем экспрессии CD30 (в Treg и других субпопуляциях Т-клеток) и восстановлением CD4<sup>+</sup> Т-клеток.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Доля и абсолютное количество CD30<sup>+</sup> Treg или других CD30<sup>+</sup> Т-клеток на исходном уровне и увеличение количества CD4<sup>+</sup> Т-клеток, вызванное брентуксимабом</li> </ul>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

---

	ведотином
• Оценить влияние брентуксимаба ведотина на показатели персистенции ВИЧ.	• РНК ВИЧ-1 в плазме (копий/мл) и РВМС (копий/миллион клеток)
• Оценка влияния брентуксимаба ведотина на функцию Т-клеток и/или продуцирование цитокинов.	• Антигенспецифический Т-клеточный ответ и/или уровни цитокинов в сыворотке/плазме в исходном состоянии и в различные моменты времени после введения брентуксимаба ведотина
• Оценить возможную связь между восстановлением растворимых CD30 и CD4 <sup>+</sup> Т-клеток брентуксимабом ведотином.	• Растворимый CD30 в сыворотке или плазме на исходном уровне и в различные моменты времени после введения брентуксимаба ведотина
• Оценить фармакокинетику и иммуногенность брентуксимаба ведотина в условиях ВИЧ.	• Концентрации брентуксимаба ведотина и частота ADA при применении брентуксимаба ведотина
• Оценить влияние брентуксимаба ведотина на качество жизни, связанное со здоровьем (HRQoL).	• Общие и доменные баллы WHOQOL-HIV BREF и их изменение по сравнению с исходным уровнем.

---

#### *Критерии остановки*

Включение в исследование будет прекращено спонсором, если общее соотношение пользы и риска будет сочтено отрицательным. Безопасность будет постоянно контролироваться на протяжении всего исследования спонсором и SMC с рассмотрением возможности прекращения участия в случае возникновения и/или тяжести токсичности, приводящей к оценке риска и пользы, которая неприемлема для исследуемой популяции. SMC рассмотрит, разрешено ли продолжать лечение субъектам, уже получающим лечение, необходимы ли изменения протокола для продолжения включения или должно ли быть прекращено исследование. SMC предоставит рекомендации. Окончательные решения будут приняты спонсором.

Периодом оценки дозолимитирующей токсичности (DLT) будут первые 4 недели после введения первой дозы брентуксимаба ведотина. DLT также будет оцениваться для первых 9 субъектов в рамках вводного периода безопасности. DLT определяется как любой из следующих в течение периода оценки DLT, если исследователь считает, что они связаны с лечением брентуксимабом ведотином. Оценка будет соответствовать критериям общей терминологии для нежелательных явлений Национального института рака (NCI CTCAE), версия 5.0:

Токсичность 5 степени

Нейтропения 4 степени продолжительностью более 7 дней.

Тромбоцитопения 4 степени или тромбоцитопения 3 степени с клинически значимым кровотечением, требующим переливания тромбоцитов

Анемия 4 степени

Фебрильная нейтропения  $\geq 3$  степени

Любая не гематологическая токсичность  $\geq 3$  степени (не лабораторная), за следующими исключениями: аллергическая реакция 3 степени, утомляемость, астения, анорексия, лихорадка, запор, тошнота, рвота или диарея, которые проходят в течение 72 часов, с вмешательством или без него

Любое не гематологическое лабораторное значение 3 или 4 степени, если:

Для лечения субъекта требуется клинически значимое медицинское вмешательство, или аномалия приводит к госпитализации, или аномалия сохраняется более 7 дней.

Аномалия приводит к лекарственному поражению печени (DILI).

Исключением являются клинически незначимые, излечимые или обратимые лабораторные отклонения, включая функциональные пробы печени, мочевую кислоту, электролиты и т. д.

Любые инфузионные реакции (IRR)  $\geq 4$  степени или IRR 3 степени, которые не разрешаются до степени  $\leq 2$  в течение 24 часов после прерывания инфузии, снижения скорости инфузии и/или стандартных поддерживающих мер. Если явление IRR 3 степени возникает у  $\geq 20\%$  субъектов, всем последующим субъектам потребуются премедикация и/или модификация инфузионного подхода в соответствии с рекомендацией SMC. Для субъектов, получающих премедикацию, любая IRR  $\geq 3$  степени будет считаться DLT.

Задержка введения дозы  $> 14$  дней из-за токсичности

Исследуемое лечение субъекта может быть прекращено по любой из следующих причин:

Завершено лечение по протоколу

АЕ

Беременность

Решение следователя

Решение субъекта, не-АЕ

Примечание. Убедитесь, что субъекты, решившие прекратить лечение из-за АЕ, не включены в это обоснование.

Прекращение исследования по инициативе спонсора

Другое, не-АЕ

Любой субъект может быть исключен из исследования по любой из следующих причин:

Завершено исследование по протоколу

Отзыв субъектом информированного согласия

Прекращение исследования по инициативе спонсора

Потерян для отслеживания

Смерть

Другое

*Сопутствующая терапия*

Все вводимые сопутствующие лекарства, продукты крови и радиационная терапия будут регистрироваться с 1 дня (до введения) в течение отчетного периода. Любые сопутствующие лекарства, назначенные для АЕ, связанных с протоколом исследования, должны быть зарегистрированы с момента получения информированного согласия.

Исключаются препараты, содержащие сильные ингибиторы СУР3А4 или Р-гр. Исключается также использование экспериментальных антиретровирусных препаратов. Субъекты, получающие любую исключенную схему АРТ, должны перейти на другую схему, по меньшей мере за 7 дней до 1 дня. Изменения в АРТ могут быть внесены по усмотрению исследователя или специалиста по инфекционным заболеваниям, если это необходимо с медицинской точки зрения (токсичность, неэффективность схемы и т. д.). Субъекты должны оставаться на разрешенной схеме АРТ во время приема брентуксимаба ведотина.

Субъекты с гепатитом В должны получать терапию против гепатита В.

Использование тромбоцитарных и/или эритроцитарных поддерживающих факторов роста или переливание, когда это применимо, разрешено. Использование колониестимулирующих факторов для лечения нейтропении в соответствии с практикой лечебного учреждения разрешено во время терапии. Сопутствующий преднизон (или эквивалент) может использоваться в дозе  $\leq 20$  мг/сутки.

Обычную премедикацию при инфузионных реакциях не следует проводить перед введением первой дозы брентуксимаба ведотина. Однако субъекты с IRR степени 1 или степени 2 могут получить последующую премедикацию.

Субъекты не могут получать другие исследуемые препараты, иммуномодулирующую терапию (за исключением стероидной премедикации) или системную химиотерапию в течение 4 недель до скринингового визита. Зидовудин и диданозин исключены.

ММАЕ в основном метаболизируется СУР3А4, поэтому совместное введение брентуксимаба ведотина с сильными ингибиторами СУР3А4 может увеличить воздействие ММАЕ. Совместное введение брентуксимаба ведотина с ингибиторами Р-гр также может увеличить воздействие ММАЕ. Использование препаратов, содержащих сильные ингибиторы СУР3А4 или Р-гр или экспериментальные антиретровирусные препараты запрещены в этом исследовании.

Ослабленные вакцины запрещены в течение 2 недель до первой дозы исследуемого препарата и в течение всего периода лечения.

*Оценки исследования*

В это исследование будут включены только субъекты, соответствующие всем критериям включения и исключения. Анамнез болезни субъекта включает в себя тщательный обзор значительной прошлой истории болезни, текущих состояний, любого

лечения предшествующих злокачественных новообразований и ответа на предшествующее лечение, а также любых сопутствующих лекарств. Физические осмотры должны включать оценку следующих частей/систем тела: брюшной полости, конечностей, головы, сердца, легких, шеи и неврологических органов. Также будут измеряться масса тела и рост. Забор крови будет включать панель биохимии сыворотки (требуется только глюкоза натощак на исходном уровне) и СВС с дифференциалом, в дополнение к серологии HgbA1c, гепатита В и С и тесту на беременность  $\beta$ -hCG в сыворотке или моче для субъектов детородного возраста. Количество CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеток будет оцениваться при скрининге. Образцы крови также будут собраны для оценки вирусной нагрузки ВИЧ. Во время скрининга будет снята ЭКГ. Субъекты должны закончить оценку результатов, сообщаемых пациентами (PRO) (WHOQOL-HIV BREF) на исходной линии.

Определение эффекта брентуксимаба ведотина в этой популяции субъектов будет основываться на подсчете CD4<sup>+</sup> Т-клеточных лимфоцитов на 16 неделе и на протяжении всего исследования. Эффект также будет определяться количеством CD8<sup>+</sup> Т-клеточных лимфоцитов, соотношением CD4:CD8, субпопуляциями Т-клеток, вирусной нагрузкой ВИЧ и персистенцией вируса ВИЧ-1.

Чувствительные, квалифицированные анализы будут использоваться для измерения анализируемого лекарственного средства, включая концентрации ADC брентуксимаба ведотина и MMAE в сыворотке или плазме. Образцы крови для ФК тестирования будут собираться перед введением дозы в 1 день и на 2, 4, 6, 8, 10 и 16 неделе и в конце инфузии в 1 день. Некоторые ФЛ параметры, подлежащие оценке, включают концентрацию в конце инфузии ( $C_{\text{eoi}}$ ) и остаточную концентрацию ( $C_{\text{trough}}$ ). Также будут оценивать количество ADA на брентуксимаб ведотин.

Образцы крови будут собираться на исходных 2, 4, 6, 8, 16, 24, 32 и 48 неделях для оценки вызванных лечением иммунологических и молекулярных изменений, которые могут включать CD4<sup>+</sup> Т-клетки, CD8<sup>+</sup> Т-клетки, Treg и другие подмножества, экспрессию CD30 на клеточной поверхности, растворимый CD30, функцию Т-клеток, и циркулирующие иммунные цитокины/хемокины и другие медиаторы. Будет оцениваться действие брентуксимаба ведотина на восстановление CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеток. Также будет оцениваться влияние брентуксимаба ведотина на вирусную нагрузку ВИЧ и показатели персистенции вируса, такие как клеточно-ассоциированная и плазменная РНК и ДНК ВИЧ-1. Также будет оцениваться потенциальная связь между экспрессией CD30 и/или растворимого CD30 и вызванное брентуксимабом ведотином восстановление иммунитета. Анализы могут включать, но не ограничиваться ими, проточную цитометрию, ПЦР, твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA), Luminex, твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA) Luminex, метод иммуноферментных пятен (ELISpot) и масс-цитометрию.

Образцы будут отобраны для местных лабораторий. Тестирование в местных лабораториях будет включать стандартные тесты учреждения для оценки безопасности и принятия клинических решений. Следующие лабораторные оценки будут проводиться

местными лабораториями для оценки безопасности в запланированные моменты времени в ходе исследования:

Панель биохимии должна включать следующие тесты: альбумин, щелочная фосфатаза, ALT, AST, азот мочевины крови, кальций, креатинин, хлорид, глюкоза, лактатдегидрогеназа, фосфор, калий, натрий, общий билирубин, амилаза, липаза и мочева кислота.

ОАК с дифференциалом должен включать следующие тесты: количество лейкоцитов с дифференциацией из пяти частей (нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, эозинофилы и базофилы), количество тромбоцитов, гемоглобин и гематокрит.

#### HgbA1c

Предполагаемую GFR следует рассчитывать с использованием уравнения MDRD, если применимо, при этом креатинин сыворотки (Scr) указывается в мг/дл.

$GFR \text{ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = 175 \times (\text{Scr})^{-1.154} \times (\text{возраст})^{-0,203} \times (0,742 \text{ для женщин}) \times (1,212 \text{ для афроамериканцев})$

Тест на беременность  $\beta$ -hCG в сыворотке или моче для субъектов детородного возраста.

#### Серологические исследования гепатита В и С

Если серология гепатита С положительна, для подтверждения требуется ПЦР-тест на РНК RNA.

#### Способы анализа данных

Исследование предназначено для оценки различий в лечении ( $\Delta$ , группа лечения - группа контроля) в первичной конечной точке (доля субъектов на 16 неделе с количеством  $CD4^+$  Т-клеточных лимфоцитов  $>200$  клеток/мкл, с минимальным увеличением на 50 клеток/мкл) с разумным уровнем точности. В это исследование будет включено приблизительно 60 субъектов, из них 40 в группе лечения (группа 1) и 20 в группе контроля (группа 2). Предполагаемая наблюдаемая пропорция в группе лечения ( $\pi_T$ ) составляет 60%, и наблюдаемая пропорция в контрольной группе ( $\pi_C$ ) составляет 10%, точечная оценка разницы в лечении составит 50% с двусторонним 95% доверительным интервалом (30%, 70%), основанным на нормальном приближении. Дополнительные возможные сценарии и соответствующие 95% доверительные интервалы включены в Таблицу 6.

**Таблица 6. Таблица определения размера образца**

$\pi_T$	$\pi_C$	$\Delta$	Двусторонний 95% ДИ для $\Delta$ на основе нормального приближения
60%	10%	50%	(30%, 70%)
80%	10%	70%	(52%, 88%)
60%	20%	40%	(17%, 63%)
80%	20%	60%	(39%, 82%)

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Способ увеличения числа CD4<sup>+</sup> Т-клеточных лимфоцитов у субъекта, инфицированного вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), включающий введение субъекту конъюгата антитело-лекарственное средство, где конъюгат антитело-лекарственное средство содержит анти-CD30 антитело или его антигенсвязывающую часть, конъюгированное с монометилом ауристатином.

2. Способ по п.1, в котором ВИЧ инфекция представляет собой инфекцию ВИЧ-1.

3. Способ по п.1 или п.2, в котором число CD4<sup>+</sup> Т-клеточных лимфоцитов у субъекта составляет <200 клеток/мкл до введения конъюгата антитело-лекарственное средство.

4. Способ по любому из пп. 1-3, в котором число CD4<sup>+</sup> Т-клеточных лимфоцитов у субъекта составляет >50 клеток/мкл до введения конъюгата антитело-лекарственное средство.

5. Способ по любому из пп. 1-4, в котором субъект имеет вирусную нагрузку ВИЧ в плазме ≤50 копий/мл в течение по меньшей мере 6 месяцев до введения конъюгата антитело-лекарственное средство.

6. Способ по любому из пп. 1-4, в котором субъект имеет вирусную нагрузку ВИЧ в плазме ≤50 копий/мл в течение по меньшей мере 12 месяцев до введения конъюгата антитело-лекарственное средство.

7. Способ по любому из пп. 1-4, в котором субъект имеет вирусную нагрузку ВИЧ в плазме ≤50 копий/мл в течение по меньшей мере 24 месяцев до введения конъюгата антитело-лекарственное средство.

8. Способ по любому из пп. 1-7, в котором субъект не имеет гематологического рака на момент введения конъюгата антитело-лекарственное средство.

9. Способ по любому из пп. 1-7, в котором субъект не имеет гематологического рака в течение по меньшей мере 12 месяцев до введения конъюгата антитело-лекарственное средство.

10. Способ по любому из пп. 1-7, в котором субъект не имеет гематологического рака в течение по меньшей мере 24 месяцев до введения конъюгата антитело-лекарственное средство.

11. Способ по любому из пп. 8-10, в котором гематологический рак выбран из группы, состоящей из классической лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, кожной Т-клеточной лимфомы (CTCL) и анапластической крупноклеточной лимфомы (ALCL).

12. Способ по п.11, в котором гематологический рак представляет собой классическую лимфому Ходжкина.

13. Способ по п.12, в котором классическая лимфома Ходжкина представляет собой классическую лимфому Ходжкина стадии ПА с массивной лимфаденопатией, стадии ПВ, стадии П или стадии IV.

14. Способ по п.11, в котором анапластическая крупноклеточная лимфома (ALCL) представляет собой системную анапластическую крупноклеточную лимфому (sALCL).

15. Способ по п.11, в котором анапластическая крупноклеточная лимфома (ALCL) представляет собой первичную кожную анапластическую крупноклеточную лимфому (pcALCL).

16. Способ по п.11, в котором кожная Т-клеточная лимфома (CTCL) представляет собой грибовидный микоз (MF).

17. Способ по п.16, в котором грибовидный микоз (MF) представляет собой CD30-положительный грибовидный микоз (MF).

18. Способ по любому из пп. 1-17, в котором анти-CD30 антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, где вариабельная область тяжелой цепи содержит:

- (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1;
  - (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2; и
  - (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3; и
- где вариабельная область легкой цепи содержит:

- (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4;
- (ii) CDR -L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5; и
- (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6.

19. Способ по любому из пп. 1-18, в котором анти-CD30 антитело конъюгата антитело-лекарственное средство содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8.

20. Способ по любому из пп. 1-18, в котором анти-CD30 антитело конъюгата антитело-лекарственное средство содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8.

21. Способ по любому из пп. 1-18, в котором анти-CD30 антитело конъюгата антитело-лекарственное средство содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8.

22. Способ по любому из пп. 1-18, в котором анти-CD30 антитело конъюгата антитело-лекарственное средство содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотная последовательность SEQ ID NO:8.

23. Способ по любому из пп. 1-18, где анти-CD30 антитело представляет собой

AC10.

24. Способ по любому из пп. 1-18, в котором анти-CD30 антитело представляет собой сAC10.

25. Способ по любому из пп. 1-24, в котором конъюгат антитело-лекарственное средство дополнительно содержит линкер между анти-CD30 антителом или его антигенсвязывающей частью и монометилом ауристатином.

26. Способ по п.25, в котором линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер.

27. Способ по п.26, в котором расщепляемый пептидный линкер имеет формулу: -МС-vc-РАВ-.

28. Способ по любому из пп. 1-27, в котором монометил ауристатин представляет собой монометил ауристатин E (ММАЕ).

29. Способ по любому из пп. 1-27, в котором монометил ауристатин представляет собой монометил ауристатин F (ММАF).

30. Способ по любому из пп. 1-18, в котором конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой брентуксимаб ведотин.

31. Способ по любому из пп. 1-30, в котором конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно от 1,2 мг/кг массы тела субъекта.

32. Способ по любому из пп. 1-30, в котором конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе от 1,2 мг/кг массы тела субъекта.

33. Способ по любому из пп. 1-30, в котором конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 0,9 мг/кг массы тела субъекта.

34. Способ по любому из пп. 1-30, в котором конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 0,9 мг/кг массы тела субъекта.

35. Способ по любому из пп. 1-34, в котором конъюгат антитело-лекарственное средство вводят один раз приблизительно каждые 2 недели.

36. Способ по любому из пп. 1-34, в котором конъюгат антитело-лекарственное средство вводят один раз каждые 2 недели.

37. Способ по п.35 или 36, в котором конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в течение четырех 2-недельных циклов лечения.

38. Способ по любому из пп. 1-37, в котором конъюгат антитело-лекарственное средство вводят субъекту путем внутривенной инфузии.

39. Способ по п.38, в котором внутривенная инфузия составляет приблизительно 30 минут.

40. Способ по любому из пп. 1-39, в котором ожидаемая продолжительность жизни субъекта составляет более 9 месяцев до введения конъюгата антитело-лекарственное средство.

41. Способ по любому из пп. 1-40, в котором субъект получал антиретровирусную терапию (ART) в течение по меньшей мере 24 недель до введения конъюгата антитело-лекарственное средство.

42. Способ по п.41, в котором субъект получал ART в течение по меньшей мере 12 месяцев до введения конъюгата антитело-лекарственное средство.

43. Способ по п.41, ART субъект получал ART в течение по меньшей мере 24 месяцев до введения конъюгата антитело-лекарственное средство.

44. Способ по любому из пп. 1-43, ART конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в комбинации с ART.

45. Способ по любому из пп. 41-44, в котором ART представляет собой нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, не нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, ингибитор протеазы, ингибитор слияния, антагонист CCR5, ингибитор интегразы, ингибитор пост-прикрепления или фармакокинетический усилитель.

46. Способ по п. 45, в котором ART включает два или более средств из числа нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, не нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, ингибитора протеазы, ингибитора слияния, антагониста CCR5, ингибитора интегразы, ингибитора пост-прикрепления и фармакокинетического усилителя.

47. Способ по п.45, в котором ART включает три или более средств из числа нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, не нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, ингибитора протеазы, ингибитора слияния, антагониста CCR5, ингибитора интегразы, ингибитора пост-прикрепления и фармакокинетического усилителя.

48. Способ по п.45, в котором ART включает четыре или более средств из числа нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, не нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, ингибитора протеазы, ингибитора слияния, антагониста CCR5, ингибитора интегразы, ингибитора пост-прикрепления и фармакокинетического усилителя.

49. Способ по любому из пп. 41-48, в котором ART включает один или более средств из числа абакавира, эмтрицитабина, ламивудина, тенофовира дизопроксила фумарата, зидовудина, доравирина, эфавиренза, этравирина, невирапина, рилпивирина, атазанавира, дарунавира, фосампренавира, ритонавира, саквинавира, типранавира, энфувиртида, маравирока, долутегравира, ралтеговира, ибализумаба и кобицистата.

50. Способ по любому из пп. 41-49, в котором ART не включает сильный ингибитор СУРЗА4.

51. Способ по любому из пп. 41-49, в котором ART не включает сильный ингибитор Р-гр.

52. Способ по любому из пп. 1-51, в котором введение конъюгата антитело-лекарственное средство приводит к увеличению числа CD4<sup>+</sup> Т-клеточных лимфоцитов у субъекта до уровня выше 200 клеток/мкл.

53. Способ по любому из пп. 1-52, в котором введение конъюгата антитело-лекарственное средство приводит к увеличению числа CD4<sup>+</sup> Т-клеточных лимфоцитов по меньшей мере на 50 клеток/мкл по сравнению с количеством CD4<sup>+</sup> Т-клеточных лимфоцитов до введения.

54. Способ по любому из пп. 1-53, в котором введение конъюгата антитело-лекарственное средство приводит к увеличению количества CD8<sup>+</sup> Т-клеточных лимфоцитов

у субъекта по сравнению с количеством CD8<sup>+</sup> Т-клеток до введения.

55. Способ по любому из пп. 1-54, в котором введение конъюгата антитело-лекарственное средство приводит к уменьшению количества Treg клеток по сравнению с количеством до введения конъюгата антитело-лекарственное средство.

56. Способ по п.55, в котором Treg клетки представляют собой CD4<sup>+</sup>.

57. Способ по п.55 или 56, в котором Treg клетки представляют собой CD30<sup>+</sup>.

58. Способ по любому из пп.1-57, в котором введение конъюгата антитело-лекарственное средство приводит к уменьшению количества Т-клеток памяти по сравнению с количеством до введения конъюгата антитело-лекарственное средство.

59. Способ по п.58, в котором Т-клетки памяти представляют собой CD4<sup>+</sup>.

60. Способ по п.58 или п.59, в котором Т-клетки памяти представляют собой CD30<sup>+</sup>.

61. Способ по любому из пп. 1-60, в котором субъекту не вводили конъюгат антитело-лекарственное средство до введения для увеличения количества CD4<sup>+</sup> Т-клеточных лимфоцитов у субъекта.

62. Способ по любому из пп. 1-61, в котором субъектом является человек.

63. Набор, включающий:

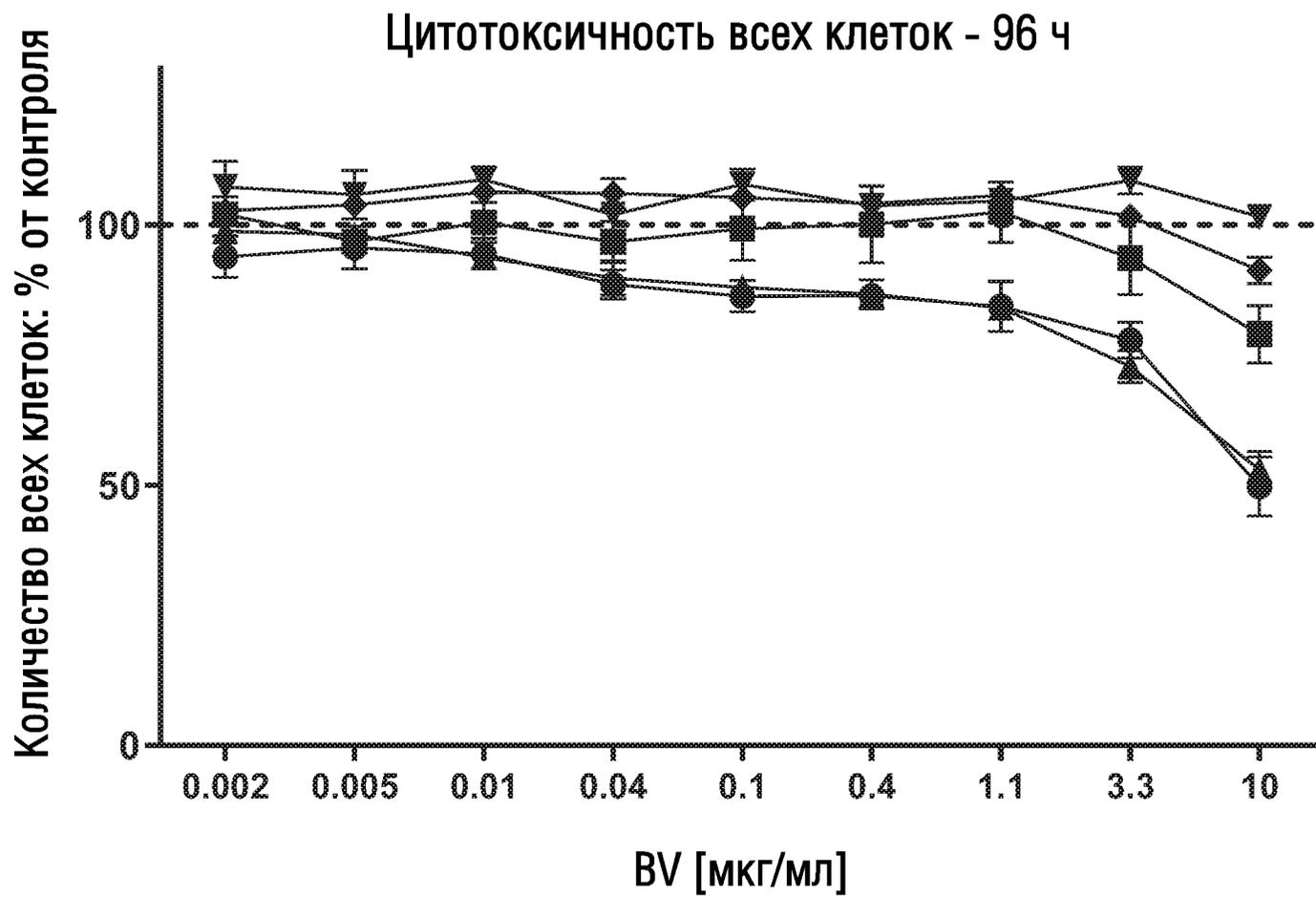
(а) дозировку в диапазоне от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 500 мг конъюгата антитело-лекарственное средство, которое связывается с CD30, где конъюгат антитело-лекарственное средство содержит анти-CD30 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированное с монометилом ауристатином или его функциональным аналогом или его функциональным производным; и

(b) инструкции по применению конъюгата антитело-лекарственное средство в соответствии со способом по любому из пп. 1-62.

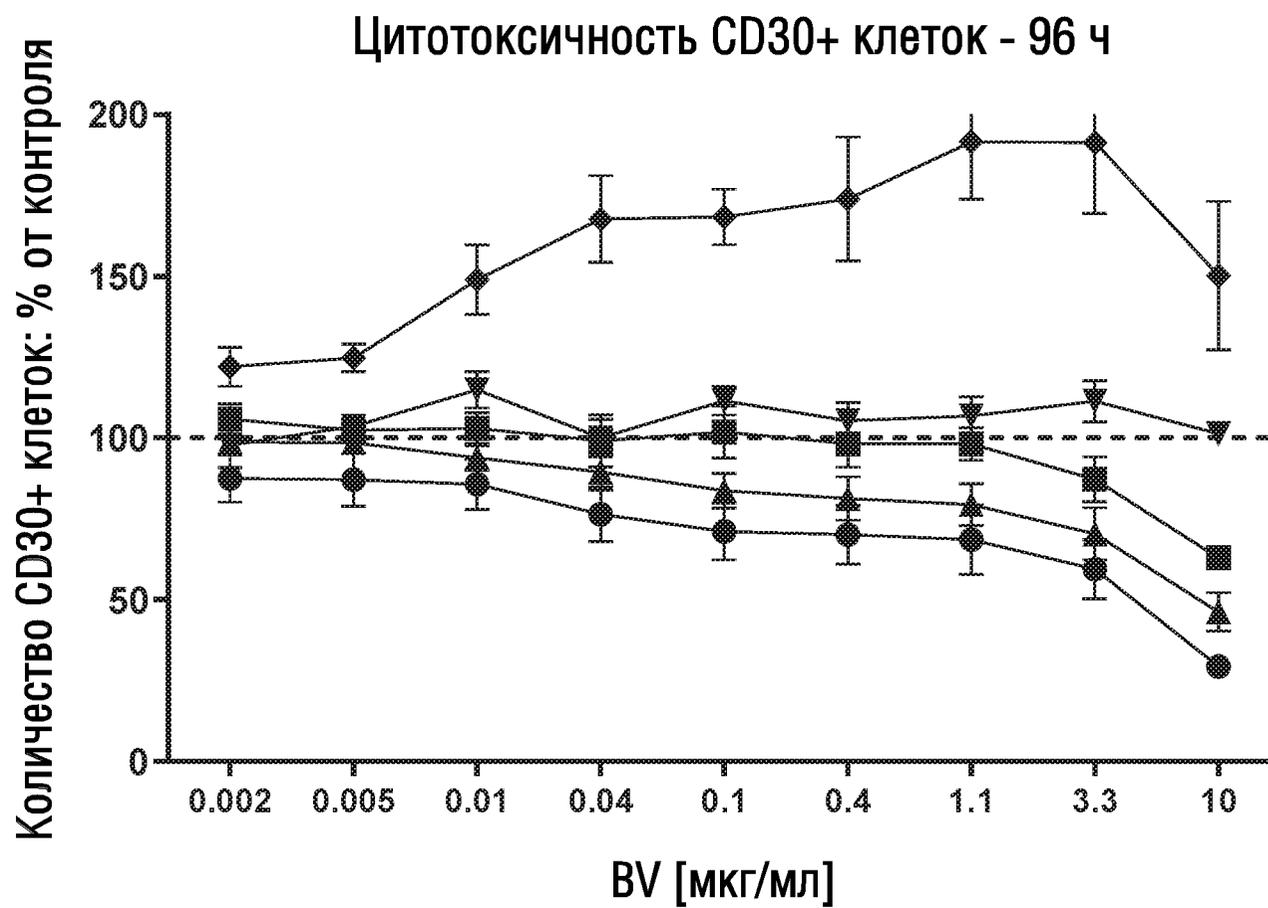
64. Применение конъюгата антитело-лекарственное средство, который связывается с CD30, для получения лекарственного средства для применения в способе по любому из пп. 1-62.

65. Конъюгат антитело-лекарственное средство, который связывается с CD30, для применения в способе по любому из пп. 1-62.

ФИГ.1А



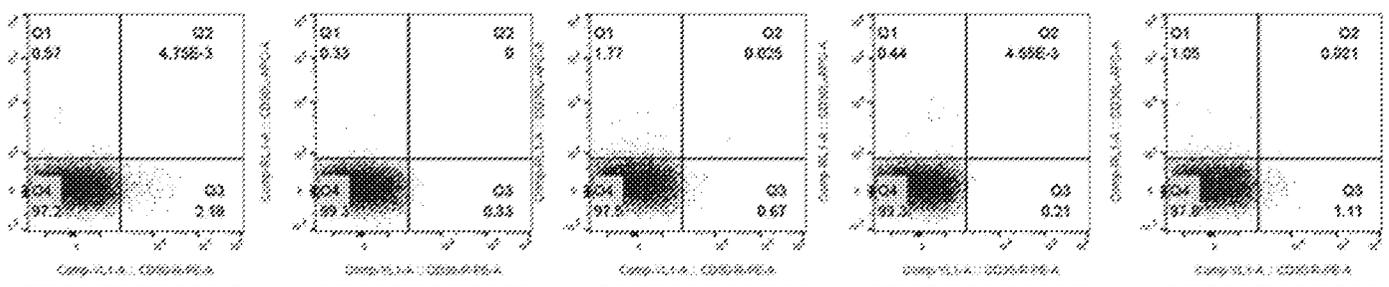
ФИГ.1В



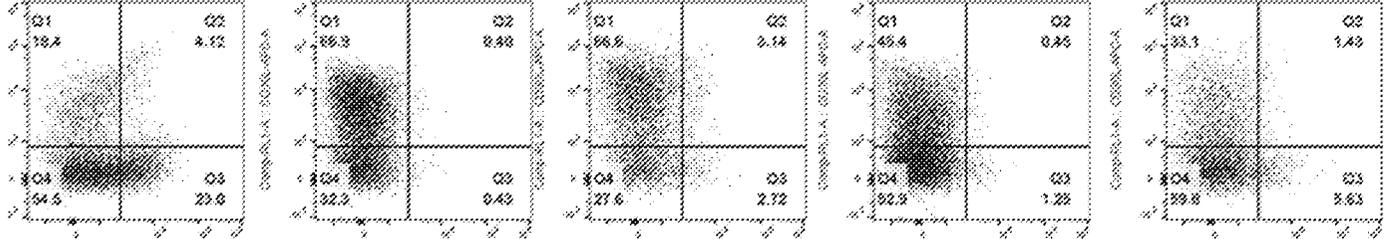
# ФИГ.2А

Регуляторные Т-клетки      Наивные CD4      CD4 памяти      Наивные CD8      CD8 памяти

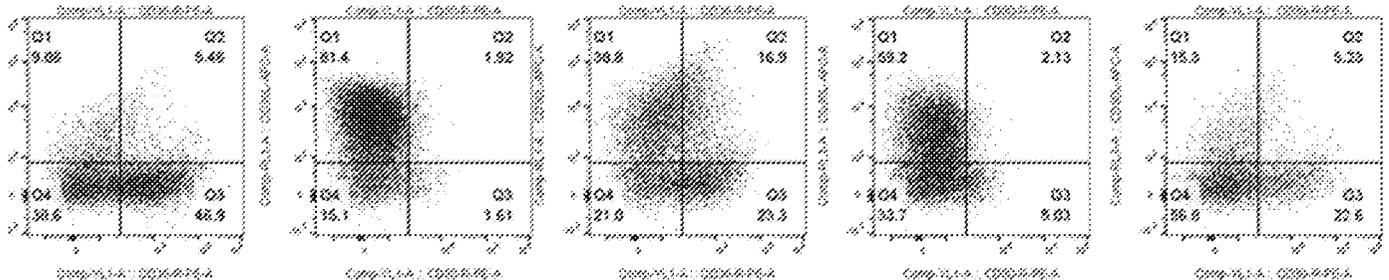
День 0



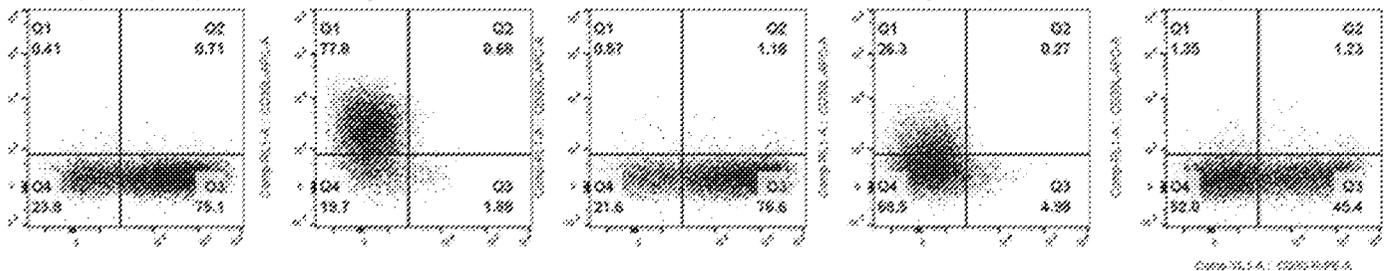
День 1



День 2



День 3

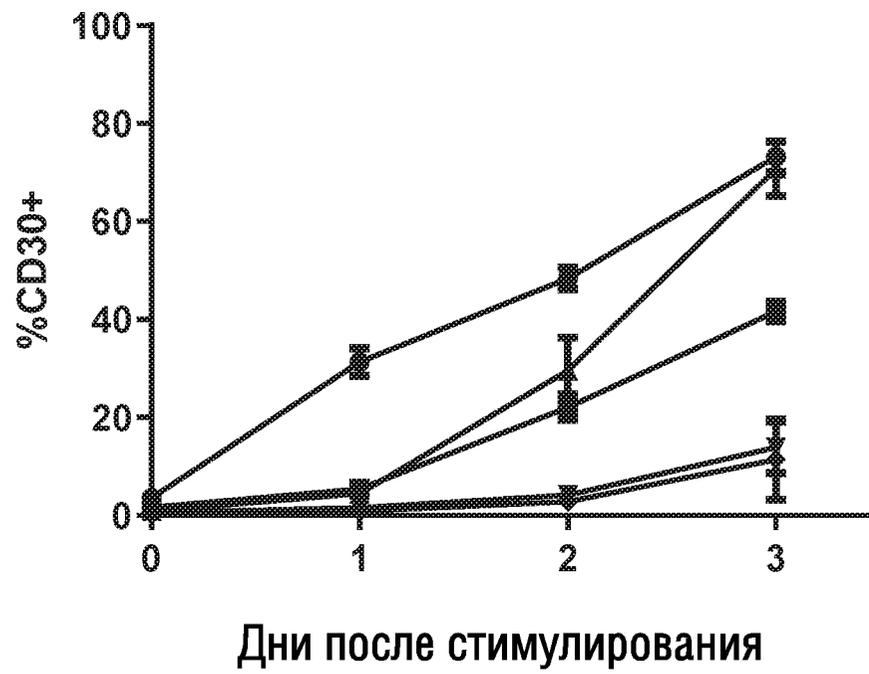


CD30

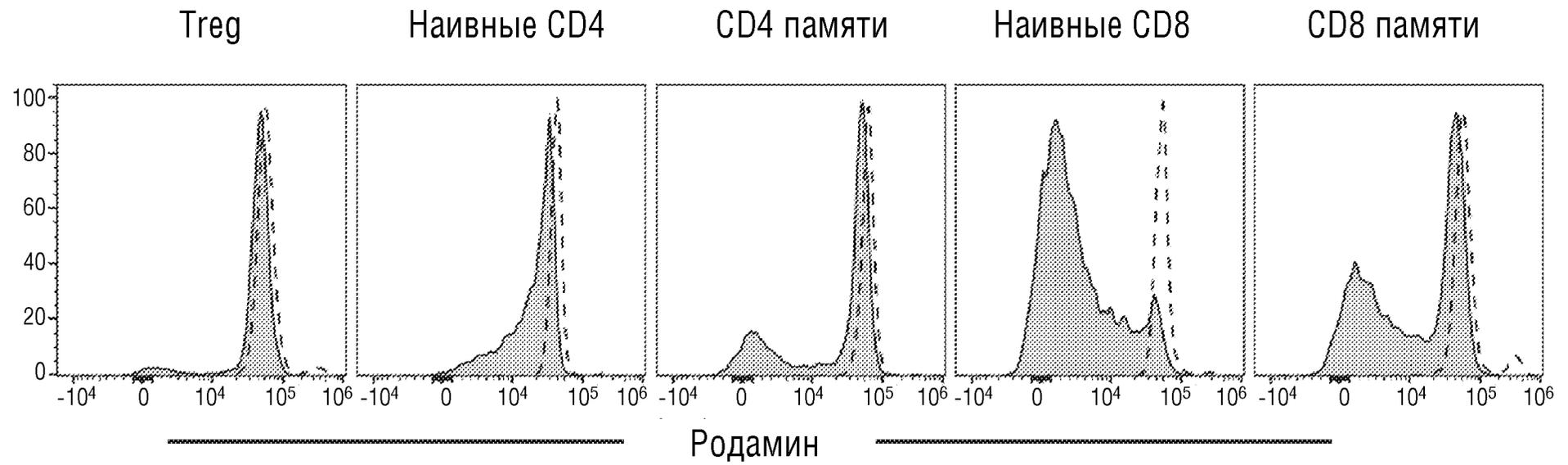
CD30L

ФИГ.2В

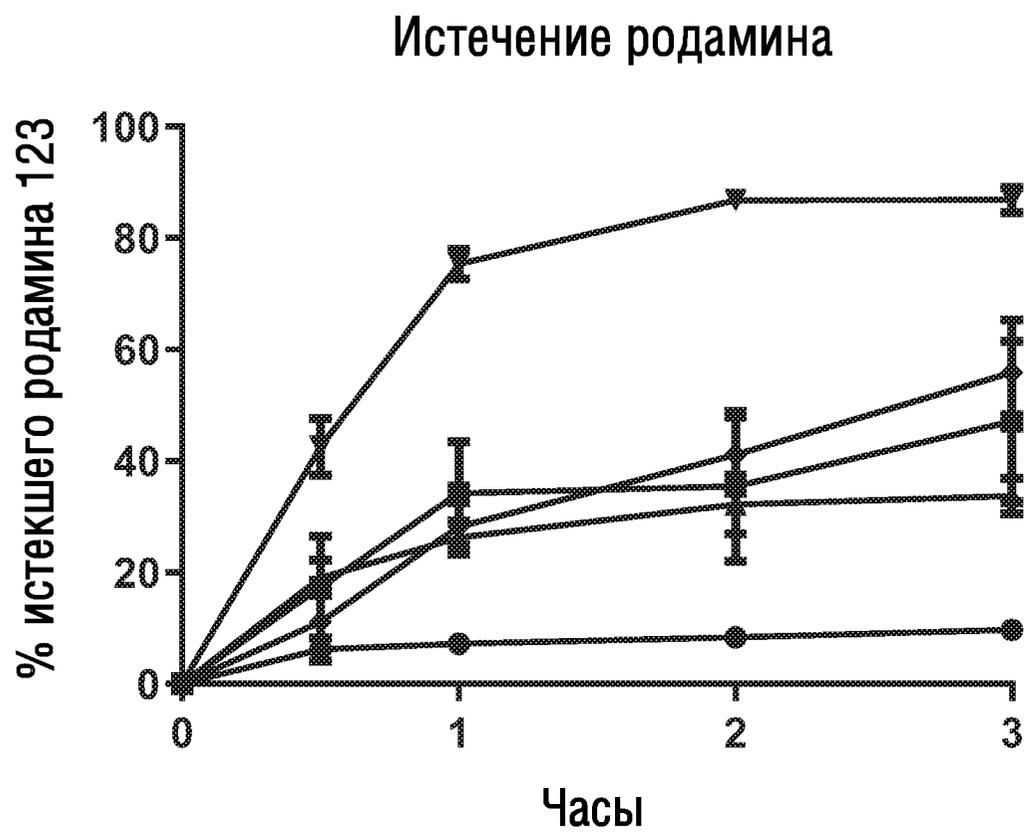
Экспрессия CD30 во время активации



# ФИГ.3А



ФИГ.3В



ФИГ.4

