

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202292735 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.01.24(51) Int. Cl. C07K 16/28 (2006.01)  
A61K 31/00 (2006.01)  
A61K 39/395 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)(22) Дата подачи заявки  
2021.03.25

## (54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

(31) 63/000,229

(72) Изобретатель:

(32) 2020.03.26

Кэмпбелл Мэри, Ван Эппс Хизер,  
Нефф-Лафорд Хейли, Жакмон Селин  
Фабыен, Тафт Дэвид, Ли Хун (US)

(33) US

(86) PCT/US2021/024127

(87) WO 2021/195362 2021.09.30

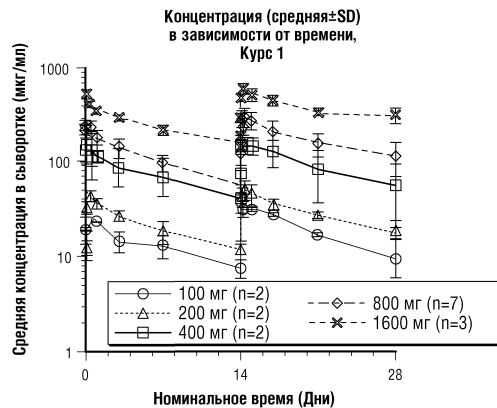
(74) Представитель:

(71) Заявитель:

Медведев В.Н. (RU)

СИДЖЕН ИНК. (US)

(57) В изобретении предложены способы лечения множественной миеломы (ММ) с применением конкретных доз антитела против антигена миграции В-клеток (BCMA), различные схемы введения доз и, необязательно, комбинированная терапия с дексаметазоном, иммуномодулирующим средством (например, помалидомидом), антителом против CD38 или его антигенсвязывающим фрагментом (например, даратумумабом) и ингибитором гамма-секретазы (GSI), и/или их различными комбинациями.



A1

202292735

202292735

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-575816EA/55

### СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

#### ЗАЯВЛЕНИЕ ОБ УСТАНОВЛЕНИИ ПРИОРИТЕТА

Настоящая заявка испрашивает преимущества по предварительной заявке на патент США 63/000,229, поданной 26 марта 2020 года. Все содержание вышеуказанной заявки включено в настоящий документ посредством отсылки.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Множественная миелома (ММ) представляет собой неопластическое нарушение, вызванное присутствием клонально пролиферирующих плазматических клеток в костном мозге, периферической крови или других экстрамедуллярных участках. Злокачественные плазматические клетки оказывают прямое патологическое воздействие на микроокружение костного мозга и прилегающую костную ткань скелета, приводя к анемии, остеолитическим поражениям кости и гиперкальциемии. В большинстве случаев злокачественные плазматические клетки также продуцируют аномальный моноклональный иммуноглобулин, известный как М-белок, однако у небольшого процента субъектов миеломные клетки продуцируют только моноклональные свободные легкие цепи (СЛЦ). Отклоняющиеся от нормы уровни М-белка или СЛЦ могут способствовать клиническому спектру заболевания, который включает почечную недостаточность и повышенную предрасположенность к инфекциям (Kumar et al., *Nat. Rev. Dis. Primers* 3:17046, 2017; Palumbo et al., *N. Engl. J. Med.* 364(11):1046-1060, 2011; Rollig et al., *Lancet* 385(9983):2197-2208, 2015).

Стандартные методы лечения ММ включают комбинированные схемы химиотерапии, содержащие ингибиторы протеасом (PI), такие как бортезомиб и карфилзомиб, иксазомиб, и/или иммуномодулирующие средства (IMiD), такие как леналидомид и помалидомид. Алкилирующие средства, такие как мелфалан и циклофосфамид, также активны при ММ. Пациенты, не имеющие серьезных сопутствующих патологий и которые считаются подходящими, часто проходят лечение с применением миелоаблативной химиотерапии и/или лучевой терапии с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток (ТАСК) (Rollig et al., *Lancet*. 385(9983):2197-208, 2015; и Rajkumar et al., *Mayo Clin Proc.* 91(1):101-19, 2016). Недавно даратумумаб, моноклональное антитело к антигену CD38, был одобрен для лечения РРММ в качестве монотерапии в терапии четвертой линии.

На сегодняшний день множественная миелома остается неизлечимым заболеванием, которое пытаются контролировать последовательными линиями лечения, которые обычно обеспечивают более короткую длительность контроля заболевания с последующим рецидивом после каждого лечения (Kumar et al., *Mayo Clin. Proc.* 79(7):867-874, 2004).

#### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном аспекте настоящая заявка частично основана на открытии способов, которые приводят, например, к одному или больше из следующего: терапевтически

желаемой концентрации антитела против ВСМА в равновесном состоянии в сыворотке субъекта, терапевтически желаемому снижению уровней свободной легкой цепи в равновесном состоянии в сыворотке субъекта и терапевтически желаемому насыщению ВСМА у субъекта.

В другом аспекте настоящая заявка основана на подтверждении, демонстрирующем эффективность комбинирования некоторых терапевтических средств к ВСМА, таких как антитела к ВСМА, включая нефукозилированные антитела, с другими различными терапевтическими средствами для лечения рака, такого как ММ. Терапевтические средства, которые, как было определено, можно успешно комбинировать с такими средствами к ВСМА (например, нефукозилированными антителами), включают дексаметазон, иммуномодулирующее средство (IMiD) (например, помалинамид), антитело к CD38 (например, даратумумаб) и/или ингибитор гамма-секретазы (GSI), включая все возможные комбинации этих терапевтических средств.

В еще одном аспекте заявка частично основана на идентификации различных схем применения антител к ВСМА, включая стандартные и интенсивные схемы введения (определенные более подробно ниже), которые показали свою терапевтическую эффективность в качестве монотерапии, а также в комбинированной терапии, включая комбинации с дексаметазоном, IMiD (например, помалинамидом), антителом к CD38 (например, даратумумабом) и/или GSI. Эти результаты были неожиданными с учетом того, что можно было вводить относительно высокий уровень антитела к ВСМА, как описано в настоящем документе, при сохранении контролируемого профиля безопасности, в том числе даже при введении антитела к ВСМА в составе комбинированной терапии.

Таким образом, в настоящем документе предложены способы лечения субъекта, страдающего множественной миеломой (ММ), где способ включает введение субъекту одной или более доз антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые специфично связываются с антигеном созревания В-клеток (ВСМА), и где субъекту независимо вводят одну или более доз от приблизительно 100 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента до приблизительно 2000 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются нефукозилированным антителом или антигенсвязывающим фрагментом.

В некоторых вариантах осуществления композицию, включающую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, вводят субъекту. В некоторых вариантах осуществления приблизительно или по меньшей мере 95%, 97%, 98% или 99% антитела или его антигенсвязывающего фрагмента в композиции являются афукозилированными.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включает: переменную область тяжелой цепи, включающую CDR1, включающую SEQ ID NO: 1, CDR2, включающую SEQ ID NO: 2, и CDR3, включающую SEQ ID NO: 3, и переменный домен

легкой цепи, включающий CDR1, включающую SEQ ID NO: 5, CDR2, включающую SEQ ID NO: 6, и CDR3, включающую SEQ ID NO: 7.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична SEQ ID NO: 4, и переменный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична SEQ ID NO: 8.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична SEQ ID NO: 4, и переменный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична SEQ ID NO: 8.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включает переменный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, и переменный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, антитело или антигенсвязывающий фрагмент гуманизированы.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, антитело является антителом IgG1. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент не является биспецифичным антителом, биспецифичным активатором Т-клеток (BiTE), химерным антигенным рецептором (CAR) или конъюгатом антитела-лекарственного средства (ADC), или их частью.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе одну или больше доз независимо вводят субъекту на уровне от приблизительно 800 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента до приблизительно 2000 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, одну или больше доз независимо вводят субъекту на уровне от приблизительно 1200 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента до приблизительно 2000 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, одну или больше доз независимо вводят субъекту на уровне от приблизительно 1400 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента до приблизительно 1800 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, одну или больше доз независимо вводят субъекту на уровне приблизительно

400 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, одну или больше доз независимо вводят субъекту на уровне приблизительно 800 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, одну или больше доз вводят субъекту на уровне приблизительно 1600 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, субъекту вводят две или больше доз антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, указанные две или больше доз вводят субъекту с частотой от одного раза в неделю до приблизительно одного раз в четыре недели.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, указанные две или больше доз вводят субъекту с частотой приблизительно один раз в неделю.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, указанные две или больше доз вводят субъекту с частотой приблизительно один раз в две недели.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, указанные две или больше доз вводят субъекту с частотой приблизительно один раз в три недели.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, указанные две или больше доз вводят субъекту с частотой приблизительно один раз в четыре недели.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, каждая доза включает приблизительно 800 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента, и ее вводят субъекту раз в 2 недели.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, каждая доза включает приблизительно 1600 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента, и ее вводят субъекту раз в 2 недели.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, отдельные дозы антитела или антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту в день 1 и день 15 28-дневного курса.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, дозы антитела или антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту в течение множества 28-дневных курсов.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, одна или больше доз включают одну или больше индукционных доз, которые вводят субъекту во время индукционной фазы, и одну или больше поддерживающих доз,

которые вводят субъекту во время поддерживающей фазы, после введения одной или больше индукционных доз.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, одну из индукционных доз вводят субъекту приблизительно один раз в неделю в течение приблизительно 1-10 недель.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, одну из индукционных доз вводят субъекту один раз в неделю в течение 8 недель.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, одну из индукционных доз вводят 4 раза в 28-дневном курсе.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, одну из индукционных доз вводят 8 раз в двух 28-дневных курсах.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, одну из индукционных доз независимо вводят в день 1, день 8, день 15 и день 22 в течение каждого из двух 28-дневных курсов.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, каждая индукционная доза включает приблизительно 100, 200, 400, 800 или 1600 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, каждая индукционная доза включает приблизительно 800 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, каждая индукционная доза включает приблизительно 1600 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, одну или больше поддерживающих доз вводят один раз в 1-4 недели после завершения индукционной фазы.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, одну из поддерживающих доз вводят один раз в две недели.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, одну из поддерживающих доз вводят в день 1 и день 15 из 28-дневного курса.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, каждая поддерживающая доза включает приблизительно 100, 200, 400, 800 или 1600 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, каждая поддерживающая доза включает приблизительно 800 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, каждая поддерживающая доза включает приблизительно 1600 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, антитело или антигенсвязывающий фрагмент, вводят раз в неделю во время индукционной фазы с введением в общей сложности 8 доз в индукционной фазе, а также вводят раз в 2 недели во время поддерживающей фазы.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, каждая индукционная доза включает приблизительно 100, 200, 400 или 1600 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента; каждая поддерживающая доза включает приблизительно 100, 200, 400 или 1600 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента; одну из индукционных доз вводят в каждый из дня 1, дня 8, дня 15 и дня 22 в течени каждого из двух 28-дневных курсов, с введением в общей сложности 8 индукционных доз во время индукционной фазы; и одну из поддерживающих доз вводят в каждый из дня 1 и дня 15 в каждом из одного или больше последующих курсов.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, каждая индукционная доза и каждая поддерживающая доза включает приблизительно 800 или 1600 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, каждая индукционная доза и каждая поддерживающая доза включает приблизительно 1600 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, способ дополнительно включает введение субъекту одной или больше доз дексаметазона.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, одну или больше доз дексаметазона независимо вводят субъекту с частотой один раз в неделю.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, одну из доз антитела или антигенсвязывающего фрагмента вводят с частотой приблизительно один раз в 1-4 недели, и дозы дексаметазона вводят с частотой приблизительно один раз в 1-4 недели.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, одну из доз антитела или антигенсвязывающего фрагмента вводят один раз в две недели, и одну из доз дексаметазона вводят один раз в две недели.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, одну из доз антитела или антигенсвязывающего фрагмента вводят один раз в две недели, и одну из доз дексаметазона вводят один раз в неделю.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, одну из доз антитела или антигенсвязывающего фрагмента вводят в каждый из дня 1 и дня 15 28-дневного курса и одну из доз дексаметазона вводят в каждый из дня 1, дня 8, дня 15 и дня 22 того же 28-дневного курса.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, одну из доз антитела или антигенсвязывающего фрагмента вводят один раз в

неделю во время индукционной фазы, с введением последующих доз после индукционной фазы один раз в две недели во время поддерживающей фазы; и одну дозу дексаметазона вводят один раз в неделю.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, одну из доз антитела или антигенсвязывающего фрагмента вводят один раз в неделю в течение 8 недель во время индукционной фазы, а последующие дозы вводят один раз в две недели во время поддерживающей фазы; и одну дозу дексаметазона вводят один раз в неделю.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, одну из доз антитела или антигенсвязывающего фрагмента вводят в каждый из дня 1, дня 8, дня 15 и дня 22 каждого из двух 28-дневных курсов, а затем в каждый из дня 1 и дня 15 последующих 28-дневных курсов; и одну дозу дексаметазона вводят в каждый из дня 1, дня 8, дня 15 и дня 22 каждого из 28-дневных курсов.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, если антитело или антигенсвязывающий фрагмент вводят в один и тот же день, то тогда дексаметазон вводят приблизительно за 1-3 часа до введения антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, каждую дозу антитела или антигенсвязывающего фрагмента вводят в виде дозы приблизительно 800 мг.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, каждую дозу антитела или антигенсвязывающего фрагмента вводят в виде дозы приблизительно 1600 мг.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, каждую дозу дексаметазона вводят в виде дозы от приблизительно 20 до приблизительно 60 мг.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, каждую дозу дексаметазона вводят в виде дозы приблизительно 40 мг или дозы приблизительно 20 мг.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, каждую дозу антитела или антигенсвязывающего фрагмента вводят в виде дозы приблизительно 1600 мг, и где каждую дозу дексаметазона вводят в виде дозы приблизительно 40 мг.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение субъекту одной или больше доз антитела против CD38 или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления антителом против CD38 является даратумумаб.

В некоторых вариантах осуществления одну или больше доз антитела против CD38 или его антигенсвязывающего фрагмента независимо вводят субъекту на уровне от приблизительно 5 мг/кг (миллиграмм на килограмм массы тела) до приблизительно 30



мг/кг. В некоторых вариантах осуществления одну или больше доз антитела против CD38 или его антигенсвязывающего фрагмента независимо вводят субъекту на уровне от приблизительно 10 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления одну или больше доз антитела против CD38 или его антигенсвязывающего фрагмента независимо вводят субъекту на уровне приблизительно 16 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления две или больше доз антитела против CD38 или антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту. В некоторых вариантах осуществления две или больше доз антитела против CD38 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту с частотой от приблизительно одного раза в неделю до приблизительно одного раза в четыре недели. В некоторых вариантах осуществления две или больше доз антитела против CD38 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту с частотой приблизительно один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления две или больше доз антитела против CD38 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту с частотой приблизительно один раз в две недели или один раз в три недели. В некоторых вариантах осуществления две или больше доз антитела против CD38 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту с частотой приблизительно один раз в четыре недели. В некоторых вариантах осуществления антитело против CD38 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в день 1, день 8, день 15 и день 22 в течение 28-дневных курсов.

В некоторых вариантах осуществления две или больше доз антитела против CD38 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту с частотой приблизительно один раз в неделю во время первой фазы; две или больше доз антитела против CD38 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту с частотой от приблизительно одного раза в две недели до приблизительно одного раза в три недели во время второй фазы; и две или больше доз антитела против CD38 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту с частотой приблизительно один раз в четыре недели во время третьей фазы.

В некоторых вариантах осуществления первая фаза составляет от приблизительно 6 недель до приблизительно 10 недель. В некоторых вариантах осуществления первая фаза составляет приблизительно 8 недель или приблизительно 9 недель. В некоторых вариантах осуществления вторая фаза составляет от приблизительно 10 недель до приблизительно 20 недель.

В некоторых вариантах осуществления 8 доз антитела против CD38 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту с частотой приблизительно один раз в две недели во время второй фазы. В некоторых вариантах осуществления 5 доз антитела против CD38 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту с частотой приблизительно один раз в три недели во время второй фазы.

В некоторых вариантах осуществления многократные дозы антитела против CD38 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту с частотой приблизительно один раз в четыре недели во время третьей фазы до прогрессирования заболевания.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение

одной или больше доз иммуномодулирующего средства. В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующее средство является иммуномодулирующим имидным средством (IMiD). В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующим средством является леналидомид или помалидомид.

В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующим средством является помалидомид.

В некоторых вариантах осуществления одну или больше доз иммуномодулирующего средства независимо вводят субъекту с частотой от приблизительно одного раза в день до приблизительно одного раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления одну или больше доз иммуномодулирующего средства независимо вводят субъекту один раз в день. В некоторых вариантах осуществления одну или больше доз иммуномодулирующего средства независимо вводят субъекту один раз в день в Дни 1-21 повторных 28-дневных курсов.

В некоторых вариантах осуществления каждая доза иммуномодулирующего средства составляет от приблизительно 1 мг до приблизительно 10 мг. В некоторых вариантах осуществления каждая доза иммуномодулирующего средства составляет от приблизительно 2 мг до приблизительно 4 мг. В некоторых вариантах осуществления каждая доза иммуномодулирующего средства составляет приблизительно 4 мг.

В некоторых вариантах осуществления, когда дозу иммуномодулирующего средства и дозу антитела или антигенсвязывающего фрагмента, которые специфично связываются с ВСМА, вводят в один и тот же день, дозу иммуномодулирующего средства вводят от приблизительно 1 до приблизительно 3 часов до введения дозы антитела или антигенсвязывающего фрагмента, которые специфично связываются с ВСМА.

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые специфично связываются с ВСМА, вводят субъекту в день 1 и день 15 28-дневного курса, дексаметазон вводят субъекту в день 1, 8, 15 и 22 28-дневного курса, и помалидомид вводят субъекту в дни 1-21 28-дневного курса.

В некоторых вариантах осуществления одну из индукционных доз антитела или антигенсвязывающего фрагмента, которые специфично связываются с ВСМА, вводят в каждый из дня 1, дня 8, дня 15 и дня 22 в течение двух 28-дневных курсов, с введением в общей сложности 8 индукционных доз во время индукционной фазы; и одну из поддерживающих доз антитела или антигенсвязывающего фрагмента, которые специфично связываются с ВСМА, вводят в каждый из дня 1 и дня 15 в каждом из одного или больше последующих 28-дневных курсов в поддерживающей фазе;

В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят субъекту в каждый из дней 1, 8, 15 и 22 каждого 28-дневного курса в индукционной фазе и поддерживающей фазе. В некоторых вариантах осуществления помалидомид вводят субъекту в дни 1-21 каждого 28-дневного курса в индукционной фазе и поддерживающей фазе.

В некоторых вариантах осуществления, когда дозу дексаметазона и дозу антитела или антигенсвязывающего фрагмента вводят в один и тот же день или дозу помалидомида

и дозу антитела или антигенсвязывающий фрагмент вводят в один и тот же день, дозу дексаметазона или дозу помалидомид вводят от приблизительно 1 до приблизительно 3 часов до введения дозы антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение субъекту одной или более доз ингибитора гамма-секретазы. В некоторых вариантах осуществления ингибитор гамма-секретазы представляет собой Семагацестат (LY450139), RO4929097, МК-0752, Авагацестат (BMS-708163), BMS-986115, Нирогацестат (PF-03084014), Кренигацестат (LY3039478), BMS-906024, DAPT (GSI-IX), дибензазепин (YO-01027), LY411575, L-685458, NGP 555, MDL-28170 или итанапрацед (CHF 5074). Некоторые из этих ингибиторов гамма-секретазы описаны, например, в WO 2019094626A1, US9914774, U.S. 6756511, US 6890956, US 6984626, US 7049296, US 7101895, US 7138400, US 7144910, US 7183303, US 8377886, WO 2002/40451A2, US7468365B2, US20160354382, US2020179511A1, US2019367628A1, US2020085839A1, US10590087, US2020171020A1, US662510A, US4434171A, US2019367628A1, US2019367628A1, US 7244739, US2020087623A1, US10307388B2, а также в PubChem на веб-сайте NCBI; которые полностью включены в настоящий документ посредством отсылки.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, каждую дозу антитела или антигенсвязывающего фрагмента вводят путем системного введения.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, системное введение осуществляют путем внутривенного введения.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, по меньшей мере, начальную дозу антитела или антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту путем ступенчатой инфузии.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, ступенчатую инфузию проводят при использовании скорости инфузии от приблизительно 50 мг/час до приблизительно 400 мг/час.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, при ступенчатой инфузии скорость инфузии увеличивают каждые 30 минут.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, при ступенчатой инфузии скорость инфузии увеличивают не больше чем в два раза каждые 30 минут.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, субъектом является человек.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, у субъекта ранее была диагностирована множественная миелома.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, у субъекта была диагностирована рецидивирующая или рефрактерная множественная миелома.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем

документе, субъекту ранее вводили одно или больше терапевтических средств или терапий для лечения множественной миеломы.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, ранее вводимые одно или больше терапевтических средств или терапий для лечения множественной миеломы оказались неэффективными.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, субъекту ранее вводили по меньшей мере одно из ингибитора протеасом, иммуномодулирующего средства и антитела против CD38, или не может переносить вышеперечисленное.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, ранее вводимые субъекту терапевтические средства включают все три из ингибитора протеасом, иммуномодулирующего средства и антитела против CD38, или субъект не может переносить вышеперечисленное.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, субъект ранее получил по меньшей мере 3 предыдущих линии противомиеломной терапии и является рефрактерным по меньшей мере к одному терапевтическому средству в каждом из следующих классов: ингибитор протеасом, иммуномодулирующее средство и антитело против CD38.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, субъект удовлетворяет 1, 2 или всем 3 из следующих критериев до начала лечения: моноклональный парапротеин (М-белок) в сыворотке  $\geq$  приблизительно 0,5 г/дл, М-белок в моче  $\geq$  приблизительно 200 мг/24 ч и свободные легкие цепи иммуноглобулинов в сыворотке  $\geq$  приблизительно 10 мг/дл и отклонение от нормы соотношения свободных легких цепей иммуноглобулинов каппа/лямбда в сыворотке.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, способ приводит к концентрации в равновесном состоянии антитела или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке субъекта от приблизительно 1 мкг/мл до приблизительно 200 мкг/мл.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, способ приводит к концентрации в равновесном состоянии свободных легких цепей (FLC) в сыворотке субъекта меньше чем приблизительно 50 мг/дл.

В некоторых вариантах осуществления субъект получил по меньшей мере две предшествующих линии антимиеломной терапии (например, включающей по меньшей мере 2 последовательных курса леналидомида и ингибитора протеасом (например, вводимых отдельно или в комбинации)) и имел подтвержденное прогрессирование заболевания согласно критериям IMWG (Международной рабочей группы по миеломе) на момент или в течение 60 дней после завершения двух предшествующих линий антимиеломной терапии.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, один или больше терапевтических эффектов у субъекта улучшается после

введения конъюгата антитела-лекарственного средства по сравнению с исходным состоянием.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, один или больше терапевтических эффектов выбраны из группы, состоящей из: процента пациентов с объективным ответом, процента пациентов с полным ответом, длительности ответа, длительности полного ответа, времени до ответа, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, процент пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70% или по меньшей мере приблизительно 80%.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования в течение по меньшей мере приблизительно 1 месяца, по меньшей мере приблизительно 2 месяцев, по меньшей мере приблизительно 3 месяцев, по меньшей мере приблизительно 4 месяцев, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцати месяцев, по меньшей мере приблизительно двух лет, по меньшей мере приблизительно трех лет, по меньшей мере приблизительно четырех лет или по меньшей мере приблизительно пяти лет.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, субъект демонстрирует общую выживаемость в течение по меньшей мере приблизительно 1 месяца, по меньшей мере приблизительно 2 месяцев, по меньшей мере приблизительно 3 месяцев, по меньшей мере приблизительно 4 месяцев, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцати месяцев, по меньшей мере приблизительно двух лет, по меньшей мере приблизительно трех лет, по меньшей мере приблизительно четырех лет или по меньшей мере приблизительно пяти лет.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, длительность ответа или длительность полного ответа на лечение составляют по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по

меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет.

Также предложены наборы, включающие: (a) одну или более доз фармацевтической композиции, включающей: (i) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфично связывается с антигеном созревания В-клеток (BCMA), и (ii) фармацевтически приемлемый носитель, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включает: переменную область тяжелой цепи, включающую CDR1, включающую SEQ ID NO: 1, CDR2, включающую SEQ ID NO: 2, и CDR3, включающую SEQ ID NO: 3, и переменный домен легкой цепи, включающий CDR1, включающую SEQ ID NO: 5, CDR2, включающую SEQ ID NO: 6, и CDR3, включающую SEQ ID NO: 7, и (b) инструкции по проведению любого из способов, описанных в настоящем документе.

Также в настоящем документе предложены способы лечения субъекта, имеющего множественную миелому, где способ включает введение субъекту одной или больше доз фармацевтической композиции, включающей: (i) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфично связываются с антигеном созревания В-клеток (BCMA), и (ii) фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, множественная миелома представляет собой рецидивирующую или рефрактерную множественную миелому (PPMM). В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включают: переменную область тяжелой цепи, включающую CDR1, включающую SEQ ID NO: 1, CDR2, включающую SEQ ID NO: 2, и CDR3, включающую SEQ ID NO: 3, и переменный домен легкой цепи, включающий CDR1, включающую SEQ ID NO: 5, CDR2, включающую SEQ ID NO: 6, и CDR3, включающую SEQ ID NO: 7.

В некоторых вариантах осуществления антитело является антителом IgG1. В некоторых вариантах осуществления одну или более доз приблизительно 1600 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента независимо вводят субъекту с частотой раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления одну или больше доз приблизительно 800 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента независимо вводят субъекту с частотой раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 1-2 индукционных дозы приблизительно 1600 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента независимо вводят субъекту с частотой раз в неделю, с последующим введением одной или больше поддерживающих доз приблизительно 1600 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, независимо вводимых субъекту с частотой раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 1-2 индукционных дозы

приблизительно 800 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента независимо вводят субъекту с частотой раз в неделю, с последующим введением одной или больше поддерживающих доз приблизительно 1600 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, независимо вводимых субъекту с частотой раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления дозу приблизительно 40 мг дексаметазона вводят субъекту в течение от приблизительно 1 до приблизительно 3 часов до введения каждой дозы антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

В некоторых вариантах осуществления субъекту ранее вводили одно или больше терапевтических средств или тарепий для лечения множественной миеломы. Одно или больше ранее вводимых терапевтических средств или тарепий для лечения множественной миеломы включают, без ограничения, ингибитор протеасом (PI), иммуномодулирующее средство (IMiD) и антитело против CD38. В некоторых вариантах осуществления ранее вводимые терапевтические средства или тарепии для лечения множественной миеломы оказались неэффективными при лечении множественной миеломы. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет одно или больше из следующего: уровень моноклонального парапротеина (M-белка) в сыворотке  $\geq$  приблизительно 0,5 г/дл, уровень M-белка в моче  $\geq$  приблизительно 200 мг/24 часа, свободные легкие цепи иммуноглобулина в сыворотке  $\geq$  приблизительно 10 мг/дл и отклоняющееся от нормы соотношение свободных легких цепей иммуноглобулинов каппа/лямбда в сыворотке.

Также в настоящем документе предложены наборы, включающие или состоящие из следующего: (a) одна или больше доз фармацевтической композиции, включающей: (i) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфично связываются с антигеном созревания B-клеток (BCMA), и (ii) фармацевтически приемлемый носитель, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включают: переменную область тяжелой цепи, включающую CDR1, включающую SEQ ID NO: 1, CDR2, включающую SEQ ID NO: 2, и CDR3, включающую SEQ ID NO: 3, и переменный домен легкой цепи, включающий CDR1, включающую SEQ ID NO: 5, CDR2, включающую SEQ ID NO: 6, и CDR3, включающую SEQ ID NO: 7; и, необязательно, (b) инструкции по проведению способа лечения, как описано в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно включает одну или больше доз дексаметазона, одну или больше доз иммуномодулирующего имидного средства, одну или больше доз ингибитора гамма-секретазы и/или одну или больше доз антитела против CD38 или его антигенсвязывающего фрагмента.

В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно включает одну или больше доз дексаметазона.

В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно включает одну или больше доз иммуномодулирующего имидного средства.

В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно включает одну или больше доз дексаметазона и одну или больше доз иммуномодулирующего имидного средства.

В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно включает одну или больше доз ингибитора гамма-секретазы.

В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно включает одну или больше доз антитела против CD38.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно известно специалисту в области, к которой относится данное изобретение. В настоящем документе описаны способы и материалы для применения в настоящем изобретении; также могут использоваться другие подходящие способы и материалы, известные в уровне техники. Материалы, способы и примеры являются лишь иллюстративными и не предназначены для ограничения. Все публикации, заявки на патент, патенты, последовательности, значения в базах данных и другие ссылки, указанные в настоящем документе, полностью включены посредством отсылки. В случае противоречия настоящее описание, включая определения, имеет преимущественную силу.

Другие признаки и преимущества изобретения будут очевидны из следующего подробного описания и чертежей, а также из формулы изобретения.

#### ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

**ФИГ. 1А** представляет собой график, на котором показана средняя концентрация в сыворотке SEA-BCMA антитела в динамике у субъектов, которым вводили различные дозы SEA-BCMA.

На **ФИГ. 1В** показаны результаты фармакокинетического анализа SEA-BCMA, показанного на **ФИГ. 1А**.

**ФИГ. 2А** представляет собой схематическую иллюстрацию, на которой показано обнаружение свободного SEA-BCMA с помощью клеточного анализа связывающей способности *in vitro*.

На **ФИГ. 2В** показаны стандартные кривые, полученные при использовании анализа, показанного на **ФИГ. 2А**.

**ФИГ. 3А** представляет собой график, на котором показан процент связанного с мембраной BCMA в анализе мембранного BCMA *in vitro*, проведенном с использованием сыворотки субъектов, которым вводили дозы 100 мг, 200 мг или 400 мг SEA-BCMA, где каждая линия соответствует другому субъекту.

**ФИГ. 3В** представляет собой график, на котором показан процент мембраносвязанного BCMA в анализе мембранного BCMA *in vitro*, проведенном с использованием сыворотки субъектов, которым вводили дозы 800 мг SEA-BCMA, где каждая линия соответствует отдельному субъекту.

**ФИГ. 3С** представляет собой график, на котором показан процент мембраносвязанного BCMA в анализе мембранного BCMA *in vitro*, проведенном с использованием сыворотки субъектов, которым вводили дозы 1600 мг SEA-BCMA.

**ФИГ. 4** представляет собой гистограмму, на которой показано связывание мембранного BCMA на поверхности злокачественных плазматических клеток.



На **ФИГ. 5** показаны предыдущие терапии, которые получал один пациент, и результаты после лечения SEA-BCMA.

**ФИГ. 6А** представляет собой график, на котором показаны уровни свободных легких цепей (sFLC) в сыворотке пациента (Пациента А) после введения дозы 1600 мг SEA-BCMA.

На **ФИГ. 6В** показаны более высокие уровни мембраносвязанного BCMA в исходном состоянии у Пациента А, у которого наблюдали заметное снижение sFLC, как показано на **ФИГ. 6А**, по сравнению с несколькими другими пациентами, включенными в исследование.

На **ФИГ. 7** показаны предыдущие терапии, которые получал один пациент, и результаты после лечения SEA-BCMA.

**ФИГ. 8А.** Клетки NCI-H929 демонстрировали повышенную экспрессию BCMA при обработке DAPT. Светло-серый: изотипический контроль; средне-серый: необработанные клетки; темно-серый: клетки, обработанные DAPT.

**ФИГ. 8В.** Клетки Molp-8 демонстрировали повышенную экспрессию BCMA при обработке DAPT. Светло-серый: изотипический контроль; средне-серый: необработанные клетки; темно-серый: клетки, обработанные DAPT.

**ФИГ. 8С.** Наложение фоновых сигналов NFAT в результате захвата FcγRIII. Клетки NCI-H929, обработанные DAPT (GSI), по сравнению с необработанными клетками (N=3).

**ФИГ. 8D.** Наложение фоновых сигналов NFAT в результате захвата FcγRIII. Клетки Molp-8, обработанные DAPT (GSI), по сравнению с необработанными клетками (N=3).

**ФИГ. 9А.** Клетки Molp-8 демонстрировали повышенную экспрессию BCMA при обработке Ниругацестатом. Темно-серый: изотипический контроль; средне-серый: необработанные клетки; светло-серый: клетки, обработанные Ниругацестатом.

**ФИГ. 9В.** Максимальный процент лизиса клеток-мишеней, обработанных ниругацестатом по сравнению с необработанными клетками (N=3). hIgG1k представляет собой несвязывающее контрольное антитело.

**ФИГ. 10.** Активация под действием p65 клеток NCI-H929, связанных с SEA-BCMA и без SEA-BCMA, обработанных APRIL или без обработки APRIL, в присутствии или в отсутствие Ниругацестата.

**ФИГ. 11.** График средней люминесценции для 5 животных после начала введения дозы в день 18 после имплантации люминесцентных клеток Molp-8. Люминесценцию оценивали в течение 100-дневного периода.

**ФИГ. 12А.** SEA-BCMA в комбинации с помалидомидом вызывало более выраженный лизис клеток-мишеней MM1R *in vitro* по сравнению с элутузумабом и WT-BCMA (N=2).

**ФИГ. 12В.** SEA-BCMA в комбинации с помалидомидом вызывало более выраженный лизис клеток-мишеней MM1R *in vitro* по сравнению с даратумумабом (N=2).

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

В настоящем документе предложены способы лечения субъекта, имеющего

множественную миелому (ММ), которые включают введение субъекту одной или больше доз антитела, которые связывается с антигеном созревания В-клеток (BCMA), или его антигенсвязывающего фрагмента.

В некоторых вариантах осуществления антитело является антителом IgG1. В некоторых вариантах осуществления антитело является афукозилированным антителом. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включает: переменную область тяжелой цепи, включающую CDR1, включающую SEQ ID NO: 1, CDR2, включающую SEQ ID NO: 2, и CDR3, включающую SEQ ID NO: 3, и переменный домен легкой цепи, включающий CDR1, включающую SEQ ID NO: 5, CDR2, включающую SEQ ID NO: 6, и CDR3, включающую SEQ ID NO: 7. в некоторых вариантах осуществления одну или больше доз 1600 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента независимо вводят субъекту с частотой раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления одну или больше доз 800 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента независимо вводят субъекту с частотой раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 1-2 индукционных дозы 1600 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента независимо вводят субъекту с частотой раз в неделю, с последующим введением одной или больше поддерживающих доз 1600 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, независимо вводимых субъекту с частотой раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 1-2 индукционных дозы 800 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента независимо вводят субъекту с частотой раз в неделю, с последующим введением одной или больше поддерживающих доз 1600 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, независимо вводимых субъекту с частотой раз в две недели.

В некоторых вариантах осуществления множественная миелома представляет собой рецидивирующую или рефрактерную множественную миелому (PPMM). В некоторых вариантах осуществления субъекту ранее вводили одно или больше терапевтических средств или терапий для лечения множественной миеломы. Одно или больше ранее вводимых терапевтических средств или терапий для лечения множественной миеломы включают, без ограничения, ингибитор протеасом (PI), иммуномодулирующее средство (IMiD) и антитело против CD38. В некоторых вариантах осуществления одно или больше ранее вводимых терапевтических средств или терапий оказались неэффективными при лечении множественной миеломы. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет одно или больше из следующего (например, два, три или четыре): уровень моноклонального парапротеина (М-белка) в сыворотке  $\geq 0,5$  г/дл, Уровень М-белка в моче  $\geq 200$  мг/24 часа, свободные легкие цепи иммуноглобулина в сыворотке  $\geq 10$  мг/дл и/или отклоняющееся от нормы соотношение свободных легких цепей иммуноглобулина каппа/лямбда.

В некоторых вариантах осуществления такие способы приводят, например, к одному или больше следующим результатам: терапевтически желаемая концентрация в равновесном состоянии антитела против BCMA в сыворотке субъекта, терапевтически

желаемое снижение уровней в равновесном состоянии свободных легких цепей в сыворотке субъекта и терапевтически желаемое насыщение ВСМА у субъекта

Как описано более подробно в примерах ниже, первоначальные результаты клинического исследования, проведенного с афукозилированным антителом против ВСМА, таким как антитело SEA-ВСМА, описанное в настоящем документе, неожиданно показали, что антитело SEA-ВСМА можно вводить в высоких дозах (например, 800 мг или 1600 мг на дозу) при сохранении приемлемого профиля безопасности. Эти первоначальные результаты также указывают, что такое антитело потенциально можно вводить с гибкими схемами применения, включая стандартные или интенсивные схемы применения. Возможность введения доз высокого уровня также указывает на то, что антитело потенциально является хорошим кандидатом для введения в комбинации с другими терапевтическими средствами, в том числе, например, дексаметазоном.

### **Множественная миелома**

Множественная миелома (ММ) представляет собой неопластическое нарушение из клонально пролиферирующих плазматических клеток в костном мозге, периферической крови или других экстрамедуллярных участках. Диагноз ММ, требующий системной терапии, определяют по критериям Международной рабочей группы по миеломе (IMWG) 2014 года (Rajkumar, et al. (2014) *Lancet Oncol*, 15 (12):e538-48). Злокачественные плазматические клетки оказывают прямое патологическое воздействие на микроокружение костного мозга и прилегающую костную ткань скелета, приводя к анемии, остеолитическим поражениям кости и гиперкальциемии. В большинстве случаев злокачественные плазматические клетки также продуцируют аномальный моноклональный иммуноглобулин, известный как М-белок, однако лишь у меньшинства пациентов клетки миеломы продуцируют только моноклональные свободные легкие цепи (СЛЦ). Аномальные уровни либо М-белка, либо СЛЦ могут способствовать манифестации клинического спектра заболевания, который включает почечную недостаточность и повышенную восприимчивость к инфекциям.

Традиционная терапия множественной миеломы (ММ), такая как схемы комбинированной химиотерапии, не обеспечивает полного излечения, и у большинства пациентов в конечном итоге заболевание прогрессирует. Кроме того, некоторые пациенты не отвечают на начальное лечение.

Длительность начального ответа во время заболевания остается одним из наиболее важных прогностических факторов при ММ, особенно после трансплантации аутологичных стволовых клеток (ТАСК). Ранний рецидив (меньше 24 месяцев) после предшествующей ТАСК позволяет с высокой вероятностью прогнозировать более низкую общую выживаемость (ОВ), и, несмотря на все успехи за последние два десятилетия, естественная динамика заболевания остается практически неизменной, причем процент ранних рецидивов остается стабильным на уровне примерно 35-38% (см. Kumar et al., *Leuketia* 32:986-95, 2018). Эти рецидивы обычно протекают агрессивно, с аналогичными неутешительными исходами лечения при рефрактерном заболевании, определяемом как

прогрессирование во время лечения или в течение 60 дней после прекращения лечения.

Почти у всех, если не у всех, больных миеломой рано или поздно возникает рецидив, однако в то время как ранние рецидивы обычно агрессивны и имеют неблагоприятный прогноз, поздние рецидивы (>24 месяцев) обычно дают пациентам время для восстановления с низкой остаточной токсичностью после предыдущих вмешательств, что позволяет применять более интенсивные методы. Сохраняется высокая неудовлетворенная потребность в последующих линиях терапии. Неудовлетворенная потребность выражена у рефрактерных пациентов, которые не отвечали на ранее назначенное лечение с введением PI, IMiD и антител против CD38 (рефрактерные субъекты "тройного класса").

В настоящем документе предусмотрены способы лечения субъекта, страдающего множественной миеломой (ММ). В некоторых вариантах осуществления множественная миелома выбрана из группы, состоящей из предшественника миеломы, злокачественных опухолей множественной миеломы, которые продуцирует легкие цепи каппа-типа и/или легкие цепи лямбда-типа, агрессивной множественной миеломы, рефрактерной множественной миеломы и резистентной к лекарственной терапии множественной миеломы. В некоторых вариантах осуществления множественная миелома представляет собой рецидивирующую или рефрактерную множественную миелому (PPMM). В некоторых вариантах осуществления субъект имеет одно или больше (например, два, три или четыре) из следующего: уровень моноклонального парапротеина (М-белка) в сыворотке  $\geq 0,5$  г/дл, уровень М-белка в моче  $\geq 200$  мг/24 часа, свободные легкие цепи иммуноглобулина в сыворотке  $\geq 10$  мг/дл и/или отклоняющееся от нормы соотношение свободных легких цепей иммуноглобулина каппа/лямбда.

Способы оценки эффективности лечения у субъекта, имеющего множественную миелому, включают измерение свободных легких цепей, М-белка, уровня гиперкальциемии и относительного количества миеломных клеток у субъекта.

### **BCMA**

Антиген созревания В-клеток (BCMA или BCM), также известный как член суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли 17 (TNFRSF17), является белком, который у человека кодируется геном TNFRSF17. BCMA является известным специфическим белком плазмбластов и плазматических клеток, который опосредует IMiD-пролиферацию и выживание клеток. BCMA экспрессируется на умеренных или низких уровнях на большинстве опухолевых клеток у больных ММ (Новак и др., *Blood* 103(2):689-694, 2004; Seckinger et al., *Cancer Cell* 31(3):396-410, 2017). Лиганды APRIL, лигандов и BAFF связываются с BCMA и опосредуют передачу сигналов, связанных с выживанием клеток (Moreaux et al., *Blood* 103(8):3148-3157, 2004; Novak et al., *Blood* 103(2):689-694, 2004; O'Connor et al., *J. Exp. Med.* 199(1):91-8, 2004).

Если не указано иное, BCMA означает BCMA человека. Примеры последовательностей человеческого белка BCMA дикого типа и человеческой кДНК BCMA дикого типа показаны ниже.

### **Зрелый человеческий белок BCMA дикого типа (SEQ ID NO: 9)**

MLQMAGQCSQNEYFDSLHACIPCQLRCSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNA  
 ILWTCLGLSLIISLAVFVLMFLLRKINSEPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKSRGTDEILP  
 RGLEYTVEECTCEDCIKSKPKVDSDFPLPAMEEGATILVTTKTNDYCKSLPAALSATE  
 IEKSISAR

**Человеческая кДНК ВСМА дикого типа (SEQ ID NO: 10)**

aagactcaaa cttagaaaact tgaattagat gtggtattca aatccttagc tgccgcgaag acacagacag cccccgtaag  
 aaccacgaa gcaggcgaag tcattgttc tcaacattct agctgctctt gctgcatttg ctctggaatt ctgtagaga tattactgt  
 cttccagc tgttcttct gtagctcct tgtttcttt ttgtgatcat gttgcagatg gctggcagc gctcccaaaa tgaatattt  
 gacagttgt tgcattgtg catacctgt caactcgtat gttcttctaa tactctcct ctaacatgac agcgttattg taatgcaagt  
 gtgaccaatt cagtgaagg aacgaatgag attctctgga cctgtttggg actgagctta ataatttctt tggcagttt cgtgctaag  
 ttttgctaa ggaagataa ctctgaacca ttaaaggagc agtttaaaaa cacaggatca ggtctcctgg gcatggctaa cattgacctg  
 gaaaagagca ggactgggta tgaattatt ctccgagag gctcagatg cacggtgga gaatgacct gtgaagactg  
 catcaagagc aaaccgaagg tcgactctga ccattgcttt ccaactccag ctatggagga aggcgcaacc attctgtca  
 ccacgaaaac gaatgactat tgcaagagcc tgccagctgc ttgagtgtc acggagatag agaaatcaat ttctgctagg  
 taattaacca ttctgactg agcagtgcca cttaaaaaat cttttgtcag aatagatgat gtgctagatc tcttaggat gactgtatt  
 ttcagttgcc gatacagctt tttgtcctc aactgtgga actctttatg ttgatatat ttcttaggt tactgttggg agctaatgg  
 tagaaacttc ctggtttca tgattaaact ctttttttc ctga

Если иное не следует явно из контекста, ссылка на ВСМА означает по меньшей мере внеклеточный домен белка ВСМА. Примерный внеклеточный домен белка ВСМА человека содержит аминокислоты 1-54 SEQ ID NO: 9). В некоторых вариантах осуществления антитело против ВСМА или антигенсвязывающий фрагмент, описанные в настоящем документе, могут специфично связываться с ВСМА, экспрессируемым на поверхности раковой клетки (например, миеломной клетки).

**Антитела и антигенсвязывающие фрагменты**

Термин "антитело" используется в настоящем документе в самом широком смысле и включает белки (например, одноцепочечные полипептиды или многоцепочечные полипептиды), которые включают один или больше антигенсвязывающих доменов, которые специфично связываются с антигеном или эпитопом. Интактное антитело обычно состоит из четырех полипептидов - двух тяжелых цепей и двух легких цепей, которые соединены в молекулу в форме буквы "Y". Аминокислотная последовательность на концах "Y" у разных антител сильно различается. Эта переменная область, состоящая, например, из 110-130 аминокислот, придает антителу его специфичность для связывания антигена. Переменная область включает концы легкой и тяжелой цепей. Обработка антитела протеазой может приводить к расщеплению этой области с образованием Fab или антигенсвязывающего фрагмента, который включает переменные концы антитела. Области в переменной области, которые непосредственно контактируют с частью поверхности антигена, являются определяющими комплементарными областями (CDR). Каждая переменная область легкой цепи (VL) и переменная область тяжелой цепи (VH) включают по три CDR-области - CDR1, CDR2 и CDR3. Константная область определяет механизм, используемый для разрушения антигена. Антитела делятся на пять

основных классов: IgM, IgG, IgA, IgD и IgE, в зависимости от структуры их константной области и иммунной функции.

В некоторых вариантах осуществления антитело, в частности, включает, например, интактные антитела (например, интактные иммуноглобулины, например, IgG человека (например, IgG1 человека, IgG2 человека, IgG3 человека, IgG4 человека)) и антигенсвязывающие фрагменты антител. В некоторых вариантах осуществления антитело является гуманизированным антителом IgG1. Одним из примеров антигенсвязывающего домена является антигенсвязывающий домен, образованный димером VH-VL. Дополнительные примеры антител описаны в настоящем документе. Дополнительные примеры антител известны в уровне техники.

При использовании в настоящем документе термин "антигенсвязывающий домен" или "антигенсвязывающий фрагмент" представляет собой один или больше белковых доменов (например, образованных из аминокислот одного полипептида или образованных из аминокислот двух или более полипептидов (например, одинаковых или разных полипептидов)), которые способны специфично связываться с одним или больше различными антигенами. В некоторых примерах антигенсвязывающий домен может связываться с антигеном или эпитопом со специфичностью и аффинностью как у природных антител. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен может включать альтернативный каркас. Неограничивающие примеры антигенсвязывающих доменов описаны в настоящем документе. Дополнительные примеры антигенсвязывающих доменов известны в уровне техники. В некоторых примерах антигенсвязывающий домен может связываться с одним антигеном. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающие фрагменты, применяемые в способах, описанных в настоящем документе, специфично связываются с антигеном созревания В-клеток (BCMA).

Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в настоящем документе, могут быть одним полипептидом или могут включать два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или десять (одинаковых или разных) полипептидов. В некоторых вариантах осуществления, когда антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой один полипептид, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент могут включать один антигенсвязывающий домен или два антигенсвязывающих домена. В некоторых вариантах осуществления, когда антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой один полипептид и включает два антигенсвязывающих домена, первый и второй антигенсвязывающие домены могут быть идентичными или отличаться друг от друга (и могут специфично связываться с одним и тем же или с разными антигенами или эпитопами).

В некоторых вариантах осуществления, когда антитело или антигенсвязывающий фрагмент представляют собой один полипептид, каждый из первого антигенсвязывающего домена и второго антигенсвязывающего домена (если он присутствует) может быть независимо выбран из группы, включающей: домен VH, домен VHH, домен VNAR и scFv.

В некоторых вариантах осуществления, когда антитело или антигенсвязывающий фрагмент представляют собой один полипептид, антитело или антигенсвязывающий фрагмент могут представлять собой BiTe, (scFv)<sub>2</sub>, нанотело, нанотело-HSA, DART, TandAb, scDiabody, scDiabody-CH3, scFv-CH-CL-scFv, HSAbody, scDiabody-HAS, тандемный scFv, аднектин, DARPIn, фибронектин и конъюгат DEP. Дополнительные примеры антигенсвязывающих доменов, которые могут использоваться, когда антитело или антигенсвязывающий фрагмент представляют собой один полипептид, известны в данной области.

Домен V<sub>HN</sub> представляет собой одиночный мономерный переменный домен антитела, который встречается у верблюдовых. Домен V<sub>NAR</sub> представляет собой одиночный мономерный переменный домен антитела, который встречается у хрящевых рыб. Неограничивающие аспекты V<sub>HN</sub> доменов и V<sub>NAR</sub> доменов описаны, например, в публикациях Cromie et al., *Curr. Top. Med. Chem.* 15:2543-2557, 2016; De Genst et al., *Dev. Comp. Immunol.* 30:187-198, 2006; De Meyer et al., *Trends Biotechnol.* 32:263-270, 2014; Kijanka et al., *Nanomedicine* 10:161-174, 2015; Kovaleva et al., *Expert. Opin. Biol. Ther.* 14:1527-1539, 2014; Krahl et al., *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 38:21-28, 2016; Mujic-Delic et al., *Trends Pharmacol. Sci.* 35:247-255, 2014; Muyldermans, *J. Biotechnol.* 74:277-302, 2001; Muyldermans et al., *Trends Biochem. Sci.* 26:230-235, 2001; Muyldermans, *Ann. Rev. Biochem.* 82:775-797, 2013; Rahbarizadeh et al., *Immunol. Invest.* 40:299-338, 2011; Van Audenhove et al., *EBioMedicine* 8:40-48, 2016; Van Bockstaele et al., *Curr. Opin. Investig. Drugs* 10:1212-1224, 2009; Vincke et al., *Methods Mol. Biol.* 911:15-26, 2012; и Wesolowski et al., *Med. Microbiol. Immunol.* 198:157-174, 2009.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, когда антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой один полипептид и включает два антигенсвязывающих домена, первый антигенсвязывающий домен и второй антигенсвязывающий домен могут быть V<sub>HN</sub> доменами или по меньшей мере один антигенсвязывающий домен может быть V<sub>HN</sub> доменом. В некоторых вариантах осуществления, когда антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой один полипептид и включает два антигенсвязывающих домена, первый антигенсвязывающий домен и второй антигенсвязывающий домен являются V<sub>NAR</sub> доменами, или по меньшей мере один антигенсвязывающий домен является V<sub>NAR</sub> доменом. В некоторых вариантах осуществления, когда антитело или антигенсвязывающий домен представляет собой один полипептид, первый антигенсвязывающий домен является scFv доменом. В некоторых вариантах осуществления, когда антитело или антигенсвязывающий фрагмент представляет собой один полипептид и включает два антигенсвязывающих домена, первый антигенсвязывающий домен и второй антигенсвязывающий домен могут быть scFv доменами, или по меньшей мере один антигенсвязывающий домен может быть scFv доменом.

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент могут включать два или больше полипептидов (например, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или десять полипептидов). В некоторых вариантах

осуществления, когда антитело или антигенсвязывающий фрагмент включает два или больше полипептидов, два, три, четыре, пять или шесть полипептидов из двух или больше полипептидов могут быть идентичными.

В некоторых вариантах осуществления, когда антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включает два или больше полипептидов (например, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или десять полипептидов), два или больше полипептидов антитела или антигенсвязывающего фрагмента могут собираться (например, нековалентно собираться) с образованием одного или больше антигенсвязывающих доменов, например, антигенсвязывающего фрагмента антитела (например, любого из антигенсвязывающих фрагментов антитела, описанных в настоящем документе), V<sub>HH</sub>-scAb, V<sub>HH</sub>-Fab, Dual scFab, F(ab')<sub>2</sub>, диатела, crossMab, DAF (два в одном), DAF (четыре в одном), DutaMab, DT-IgG, общей легкой цепи по принципу "выступы во впадины", сборки по принципу "выступы во впадины", зарядовой пары, замены Fab-плеча, SEEDbody, LUZ-Y, Fcab, κλ-тела, ортогонального Fab, DVD-IgG, IgG(H)-scFv, scFv-(H)IgG, IgG(L)-scFv, scFv-(L)IgG, IgG(L,H)-Fv, IgG(H)-V, V(H)-IgG, IgG(L)-V, V(L)-IgG, KiH IgG-scFab, 2scFv-IgG, IgG-2scFv, scFv4-Ig, Zybody, DVI-IgG, Диатела-CH<sub>3</sub>, тройного тела, миниантитела, минитела, минитела TriBi, scFv-CH<sub>3</sub> KiH, Fab-scFv, F(ab')<sub>2</sub>-scFv<sub>2</sub>, scFv-KiH, Fab-scFv-Fc, тетравалентного HCAb, scDiabody-Fc, Diabody-Fc, тандемного scFv-Fc, V<sub>HH</sub>-Fc, тандемного V<sub>HH</sub>-Fc, V<sub>HH</sub>-Fc KiH, Fab-V<sub>HH</sub>-Fc, Интратела, стыковки и замыкания, ImmTAC, конъюгата IgG-IgG, Cov-X-Body, scFv1-PEG-scFv<sub>2</sub>, аднектина, DARPin, фибронектина и конъюгата DEP. См., например, публикацию Spiess et al., *Mol. Immunol.* 67:95-106, 2015, полностью включенную в настоящий документ для описания этих элементов. Неограничивающие примеры антигенсвязывающего фрагмента антитела включают Fv-фрагмент, Fab-фрагмент, F(ab')<sub>2</sub> фрагмент и Fab'-фрагмент. Дополнительными примерами антигенсвязывающего фрагмента антитела являются антигенсвязывающий фрагмент IgG (например, антигенсвязывающий фрагмент IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4) (например, антигенсвязывающий фрагмент человеческого или гуманизированного IgG, например, человеческого или гуманизированного IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4); антигенсвязывающий фрагмент IgA (например, антигенсвязывающий фрагмент IgA1 или IgA2) (например, антигенсвязывающий фрагмент человеческого или гуманизированного IgA, например, человеческого или гуманизированного IgA1 или IgA2); антигенсвязывающий фрагмент IgD (например, антигенсвязывающий фрагмент человеческого или гуманизированного IgD); антигенсвязывающий фрагмент IgE (например, антигенсвязывающий фрагмент человеческого или гуманизированного IgE); или антигенсвязывающий фрагмент IgM (например, антигенсвязывающий фрагмент человеческого или гуманизированного IgM).

Фрагмент "Fv" включает нековалентно связанный димер из одного переменного домена тяжелой цепи и одного переменного домена легкой цепи.

"Fab" фрагмент включает константный домен легкой цепи и первый константный домен (C<sub>H1</sub>) тяжелой цепи, в дополнение к переменным доменам тяжелой и легкой цепи



Fv-фрагмента.

"F(ab')<sub>2</sub>" фрагмент включает два Fab-фрагмента, соединенные около шарнирной области дисульфидными связями.

"Иммуноглобулин с двойными вариабельными доменами" или "DVD-Ig" относится к мультивалентным и мультиспецифичным связывающим белкам, которые описаны, например, в публикациях DiGiammarino et al., *Methods Mol. Biol.* 899:145-156, 2012; Jakob et al., *MABs* 5:358-363, 2013; и патентах США 7,612,181; 8,258,268; 8,586,714; 8,716,450; 8,722,855; 8,735,546; и 8,822,645, каждый из которых включен посредством отсылки во всей своей полноте.

Антитела DART описаны, например, в Garber, *Nature Reviews Drug Discovery* 13:799-801, 2014.

Афукозилированные или нефукозилированные моноклональные антитела представляют собой моноклональные антитела, сконструированные таким образом, что олигосахариды в Fc-области антитела не содержат остатков сахара фукозы. В некоторых вариантах осуществления афукозилирование антител усиливает такие эффекты, как антителозависимая клеточная цитотоксичность (ADCC). Как более подробно описано ниже, в некоторых вариантах осуществления антитела, применяемые в способах, описанных в настоящем документе, представляют собой афукозилированные антитела.

В некоторых вариантах осуществления антитело, описанное в настоящем документе, может быть IgG1 (например, человеческим или гуманизированным IgG1), IgG2 (например, человеческим или гуманизированным IgG2), IgG3 (например, человеческим или гуманизированным IgG3), IgG4 (например, человеческим или гуманизированным IgG4), IgA1 (например, человеческим или гуманизированным IgA1), IgA2 (например, человеческим или гуманизированным IgA2), IgD (например, человеческим или гуманизированным IgD), IgE (например, человеческим или гуманизированным ИЖ) или IgM (например, человеческим или гуманизированным IgM).

Гуманизированное антитело представляет собой созданное с помощью методов генной инженерии антитело, в котором CDR-области "донорного" антитела нечеловеческого происхождения перевиты на последовательности человеческого "акцепторного" антитела (см., например, Queen, патенты США 5,530,101 и 5,585,089; Winter, патент США 5,225,539; Carter, патент США 6,407,213; Adair, патент США 5,859,205; и Foote, патент США 6,881,557). Последовательности акцепторного антитела могут быть, например, последовательностью зрелого человеческого антитела, комбинированной последовательностью на основе таких последовательностей, консенсусной последовательностью на основе последовательностей человеческих антител или последовательностью области зародышевой линии. Для гуманизации типичная акцепторная последовательность тяжелой цепи представляет собой экзон VH1-2 VH зародышевой линии, а для J экзона (JH) - экзон JH-3. Для легкой цепи иллюстративной акцепторной последовательностью является экзон VL1-12 и J экзон JK5.

Таким образом, гуманизированное антитело представляет собой антитело,

содержащее по меньшей мере четыре CDR-области, полностью или в существенной степени происходящих из нечеловеческого донорного антитела, а каркасные последовательности вариабельной области и константные области, если они присутствуют, полностью или в существенной степени происходят из последовательностей человеческого антитела. Аналогичным образом, гуманизованная тяжелая цепь содержит по меньшей мере две, а обычно все три CDR-области, полностью или по существу происходящие из тяжелой цепи донорного антитела, а последовательность каркасной области вариабельной области тяжелой цепи и константная область тяжелой цепи, если они присутствуют, происходят по существу из человеческих последовательностей каркасной области вариабельной области и константной области тяжелой цепи. Аналогичным образом, гуманизованная легкая цепь содержит по меньшей мере две, а обычно все три CDR-области, полностью или по существу происходящие из легкой цепи донорного антитела, а каркасная последовательность вариабельной области легкой цепи и константная область легкой цепи, если они присутствуют, происходят по существу из человеческих последовательностей каркасной области вариабельной области и константной области легкой цепи. В отличие от нанотел и dAb, гуманизованное антитело включает гуманизованную тяжелую цепь и гуманизованную легкую цепь. CDR-область в гуманизованном или человеческом антителе по существу или практически идентична соответствующей CDR в нечеловеческом антителе, когда по меньшей мере 60%, 85%, 90%, 95% или 100% соответствующих остатков (согласно определению Кэбата) идентичны между соответствующими CDR-областями. Каркасные последовательности вариабельной области цепи антитела или константная область цепи антитела по существу происходят из каркасной последовательности вариабельной области человека или константной области человека соответственно, когда по меньшей мере 70%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% соответствующих остатков, определенных по Кэбату, идентичны.

Хотя гуманизованные антитела часто включают все шесть CDR-областей (согласно определению Кэбата) из мышинового антитела, они также могут быть получены не со всеми CDR-областями (например, по меньшей мере 4 или 5) CDR из мышинового антитела (например, Pascalis et al., *J. Immunol.* 169:3076, 2002; Vajdos et al., *J. Mol. Biol.* 320:415-428, 2002; Iwahashi et al., *Mol. Immunol.* 36:1079-1091, 1999; Tamura et al., *J. Immunol.* 164:1432-1441, 2000).

Некоторые аминокислоты из остатков каркасной области человеческой вариабельной области могут быть выбраны для замены на основании их возможного влияния на конформацию CDR и/или связывание с антигеном. Исследование таких возможных влияний осуществляется путем моделирования, изучения характеристик аминокислот в определенных положениях, или эмпирическое наблюдение эффектов замены или мутагенеза конкретных аминокислот.

Например, когда аминокислота отличается между остатком мышиной каркасной области вариабельной области и выбранным остатком человеческой каркасной области вариабельной области, аминокислота человеческой каркасной области может быть

заменена эквивалентной аминокислотой каркасной области из мышинового антитела, когда можно разумно ожидать, что аминокислота:

- (1) нековалентно связывает антиген непосредственно,
- (2) примыкает к CDR-области,
- (3) иным образом взаимодействует с CDR-областью (например, расположена в пределах приблизительно 6Å от CDR-области); или
- (4) опосредует взаимодействия между тяжелой и легкой цепями.

В некоторых вариантах осуществления любого из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе, антитело или антигенсвязывающий фрагмент могут включать переменную область тяжелой цепи, включающую CDR1, включающую DYYIH (SEQ ID NO: 1), CDR2, включающую YINPNSGYTNYAQKFQG (SEQ ID NO: 2), и CDR3, включающую YMWERTGFFDF (SEQ ID NO: 3), и переменную область легкой цепи, включающую CDR1, включающую LASEDISDDLA (SEQ ID NO: 5), CDR2, включающую TTSSLQS (SEQ ID NO: 6), и CDR3, включающую QQTYKFPPT (SEQ ID NO: 7).

В некоторых вариантах осуществления любого из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе, антитело или антигенсвязывающий фрагмент могут включать переменную область тяжелой цепи, включающую последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична (например, по меньшей мере на 82% идентична, по меньшей мере на 84% идентична, по меньшей мере на 86% идентична, по меньшей мере на 88% идентична, по меньшей мере на 90% идентична, по меньшей мере на 92% идентична, по меньшей мере на 94% идентична, по меньшей мере на 96% идентична, по меньшей мере на 98% идентична, по меньшей мере на 99% идентична или на 100% идентична) SEQ ID NO: 4, и/или переменный домен легкой цепи, включающий последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична (например, по меньшей мере на 82% идентична, по меньшей мере на 84% идентична, по меньшей мере на 86% идентична, по меньшей мере на 88% идентична, по меньшей мере на 90% идентична, по меньшей мере на 92% идентична, по меньшей мере на 94% идентична, по меньшей мере на 96% идентична, по меньшей мере на 98% идентична, по меньшей мере на 99% идентична или на 100% идентична) SEQ ID NO: 8.

В некоторых вариантах осуществления любого из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе, антитело или антигенсвязывающий фрагмент могут включать переменную область тяжелой цепи, кодируемую нуклеиновой кислотой, включающей последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична (например, по меньшей мере на 82% идентична, по меньшей мере на 84% идентична, по меньшей мере на 86% идентична, по меньшей мере на 88% идентична, по меньшей мере на 90% идентична, по меньшей мере на 92% идентична, по меньшей мере на 94% идентична, по меньшей мере на 96% идентична, по меньшей мере на 98% идентична, по меньшей мере на 99% идентична или на 100% идентична) SEQ ID NO: 11, и/или переменный домен легкой цепи, кодируемый нуклеиновой кислотой, включающей последовательность,

которая по меньшей мере на 80% идентична (например, по меньшей мере на 82% идентична, по меньшей мере на 84% идентична, по меньшей мере на 86% идентична, по меньшей мере на 88% идентична, по меньшей мере на 90% идентична, по меньшей мере на 92% идентична, по меньшей мере на 94% идентична, по меньшей мере на 96% идентична, по меньшей мере на 98% идентична, по меньшей мере на 99% идентична или на 100% идентична) SEQ ID NO: 12.

**Иллюстративный вариабельный домен тяжелой цепи (SEQ ID NO: 4)**

QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTDYYIHWVRQAPGQGLEWIGYINP  
NSGYTNYAQKFQGRATMTADKSINTAYVELSRLRSDDTAVYFCTRYMWERVTGFFDF  
WGQGTMTVTVSS

**ДНК, кодирующая иллюстративный вариабельный домен тяжелой цепи (SEQ ID NO: 11)**

caagtgcagc tgggtgcagtc cggagcggaa gtgaagaaac ctggggcgtc cgtgaagtc agctgcaagg  
cctccggcta cactttcacc gattactaca tccactgggt cagacaggca ccgggacagg gactggagtg gattggttac  
atcaacccca actccgggta caccaattac gcccagaagt tccagggtcg ggctacgatg accgccgaca agtcgatcaa  
cactgcctac gtggaactgt caaggctcgc gtccgatgac accgccgtgt acttctgtac ccgctatatg tgggagcgcg  
tgactggatt ttctgacttc tggggccaag gcaccatggt caccgtgtcg agc

**Иллюстративный вариабельный домен легкой цепи (SEQ ID NO: 8)**

DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCLASEDISDDLAWYQKPKGKAPKVLVYTTSSLQ  
SGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYFCQPTYKFPPTFGGGTKVEIKR

**ДНК, кодирующая иллюстративный вариабельный домен легкой цепи (SEQ ID NO: 12)**

gacattcaga tgaccagtc cccctcgtcc gtgtccgctt ccgtgggaga tcgctgacc atcactgtc ttgctccga  
ggatatctca gacgacctgg cctggtacca gcagaagcct gaaaggccc cgaaggtcct ggtgtacct accagcagcc  
tccagtcggg cgtgcctca cgttctccg gttcggggtc tggcaccgac ttcacctga ctattagtc cctgcaaccc  
gaggacttcg ccacctactt ttgccagcaa acctacaagt tcccgccaac gttcggaggg ggcaccaagg tcgaaatcaa acgt

В некоторых вариантах осуществления любого из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе, антитело или антигенсвязывающий фрагмент могут включать тяжелую цепь, включающую последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична (например, по меньшей мере на 82% идентична, по меньшей мере на 84% идентична, по меньшей мере на 86% идентична, по меньшей мере на 88% идентична, по меньшей мере на 90% идентична, по меньшей мере на 92% идентична, по меньшей мере на 94% идентична, по меньшей мере на 96% идентична, по меньшей мере на 98% идентична, по меньшей мере на 99% идентична или на 100% идентична) SEQ ID NO: 13, и/или легкую цепь, включающую последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична (например, по меньшей мере на 82% идентична, по меньшей мере на 84% идентична, по меньшей мере на 86% идентична, по меньшей мере на 88% идентична, по меньшей мере на 90% идентична, по меньшей мере на 92% идентична, по меньшей мере на 94% идентична, по меньшей мере на 96% идентична, по меньшей мере на 98% идентична, по меньшей мере на 99% идентична или на 100% идентична) SEQ ID NO: 15.

В некоторых вариантах осуществления любого из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе, антитело или антигенсвязывающий фрагмент могут включать тяжелую цепь, кодируемую нуклеиновой кислотой, включающей последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична (например, по меньшей мере на 82% идентична, по меньшей мере на 84% идентична, по меньшей мере на 86% идентична, по меньшей мере на 88% идентична, по меньшей мере на 90% идентична, по меньшей мере на 92% идентична, по меньшей мере на 94% идентична, по меньшей мере на 96% идентична, по меньшей мере на 98% идентична, по меньшей мере на 99% идентична или на 100% идентична) SEQ ID NO: 14, и/или легкую цепь, кодируемую нуклеиновой кислотой, включающей последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична (например, по меньшей мере на 82% идентична, по меньшей мере на 84% идентична, по меньшей мере на 86% идентична, по меньшей мере на 88% идентична, по меньшей мере на 90% идентична, по меньшей мере на 92% идентична, по меньшей мере на 94% идентична, по меньшей мере на 96% идентична, по меньшей мере на 98% идентична, по меньшей мере на 99% идентична или на 100% идентична) SEQ ID NO: 16.

**Иллюстративная тяжелая цепь (SEQ ID NO: 13)**

QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTDYYIHVVRQAPGQGLEWIGYINP  
NSGYTNYAQKFQGRATMTADKSINTAYVELSRLRSDDTAVYFCTRYMWERVTGFFDF  
 WGQGTMTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS  
 GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH  
 TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE  
 VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG  
 QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS  
 DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

**ДНК, кодирующая иллюстративную тяжелую цепь (SEQ ID NO: 14)**

caatgcagc tggcagtc cggagcggaa gtgaagaaac ctggggcgtc cgtgaagctc agctgcaagg  
 cctccggcta cactttacc gattactaca tccactgggt cagacaggca ccgggacagg gactggagtg gattggttac  
 atcaaccca actccgggta caccaattac gcccagaagt tccagggtcg ggctacgatg accgccgaca agtcgatcaa  
 cactgcctac gtggaactgt caaggctgcg gtccgatgac accgccgtgt acttctgtac ccgctatag tgggagcgcg  
 tgactggatt ttctgacttc tggggccaag gcaccatggt caccgtgctg agcctagca ccaagggccc atcggcttc  
 ccctggcac cctctccaag gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc  
 ggtgacggtg tcgtggaact caggcgcctt gaccagcggc gtgcacacct tcccggcctt cctacagtcc tcaggactct  
 actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcaccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc  
 agcaacacca aggtggaca gaaggttgag cccaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga  
 actcctgggg ggaccgtcag tcttctctt cccccaaaa ccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc cctgaggta  
 catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagtcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat  
 gccaagaca agccgcggga ggagcagtac aacagcacgt accgtgtggt cagcgtctc accgtctgc accaggactg  
 gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctcaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca  
 aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca cctgcccc atccgggac gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc  
 tgctggtca aaggcttcta tccagcgac atcggcgtg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac

cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg  
ggaacgtctt ctcattctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctcctt gtctccgggt aaa

**Иллюстративная легкая цепь (SEQ ID NO: 15)**

DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCLASEDISDDLAWYQQKPGKAPKVLVYTTSSLQ  
SGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQTYKFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI  
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS  
STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

**ДНК, кодирующая иллюстративную легкую цепь (SEQ ID NO: 16)**

gacattcaga tgaccagtc cccctctcc gtgtccgctt ccgtgggaga tcgctgacc atcactgtc ttgctccga  
ggatatctca gacgacctgg cctggtacca gcagaagcct gaaaggccc cgaaggtctt ggtgtacct accagcagcc  
tccagtcggg cgtgcctca cggttctccg gttcggggtc tggcaccgac ttcacctga ctattagtc cctgcaacc  
gaggacttcg ccactactt ttgccagca acctacaagt tcccgccaac gttcggaggg ggcaccaagg tcgaaatca  
acgtacggtg gctgcacct ctgtctcat ctcccgcca tetgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgtgtgt gctgctgaa  
taacttctat cccagagagg ccaaagtaca gtggaagtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag gagagtgtca  
cagagcagga cagcaaggac agcactaca gcctcagcag caccctgacg ctgagcaag cagactacga gaaacaaaa  
gtctacgctt gcgaagtcac ccatcagggc ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt

В некоторых вариантах осуществления любого из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе, антитело является таким, как описано в US 2017/0233484 (см. также WO2017/143069). В одном таком варианте осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент включает антитело hSG16.17 VH3, включающее переменную область тяжелой цепи, включающую CDR1, CDR2 и CDR3, соответствующие SEQ ID NO: 60-62 соответственно, как перечислено в US 2017/0233484 и WO 2017/143069, и переменный домен легкой цепи, включающий CDR1, CDR2 и CDR3, соответствующий SEQ ID NO: 90-92, соответственно, как перечислено в US 2017/0233484 и WO 2017/143069. Домены VH и VL hSG16.17 VH3 соответствуют SEQ ID NO: 13 и 19, соответственно, как перечислено в US 2017/0233484 и WO 2017/143069.

Переменные области тяжелой и легкой цепей гуманизированных антител могут быть соединены, по меньшей мере, с частью человеческой константной области. Выбор константной области частично зависит от необходимости обеспечения антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности, антителозависимого клеточного фагоцитоза и/или комплемент-зависимой цитотоксичности. Например, человеческие изотипы IgG1 и IgG3 обладают сильной комплемент-зависимой цитотоксичностью, человеческий изотип IgG2 - слабой комплемент-зависимой цитотоксичностью, и человеческий IgG4 не имеет комплемент-зависимой цитотоксичности. Человеческие IgG1 и IgG3 также индуцируют более сильные клеточно-опосредованные эффекторные функции, чем IgG2 и IgG4 человека. Константные области легкой цепи могут иметь тип лямбда или каппа. Антитела могут экспрессироваться в виде тетрамеров, содержащих две легких и две тяжелых цепи, в виде отдельных тяжелых цепей, легких цепей, в виде Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub> и Fv, или в виде одноцепочечных антител, в которых переменные домены тяжелой и легкой цепей соединены через спейсер.

Одна или несколько аминокислот на N- или C-конце легкой и/или тяжелой цепи, такие как C-концевой лизин тяжелой цепи, могут отсутствовать или могут быть превращены в производные в некоторых или во всех молекулах. В константных областях могут быть сделаны замены для снижения или усиления эффекторной функции, такой как комплемент-опосредованная цитотоксичность или ADCC (см., например, Winter et al., патент США 5,624,821; Tso et al., патент США 5,834,597; и Lazar et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 103:4005, 2006), или для увеличения полупериода существования у человека (см., например, Hinton et al., *J. Biol. Chem.* 279:6213, 2004).

Примеры замен включают замену нативной аминокислоты на остаток цистеина в положении аминокислот 234, 235, 237, 239, 267, 298, 299, 326, 330 или 332, предпочтительно мутацию S239C в тяжелой цепи IgG1 человека (нумерация соответствует EU-индексу (Kabat, Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1987 and 1991); см. US 20100158909, который включен в настоящий документ посредством отсылки). Тяжелая цепь может включать замену S239C, с C-концевым лизином и без него. Присутствие дополнительного остатка цистеина делает возможным образование межцепочечной дисульфидной связи. Такое образование межцепочечной дисульфидной связи может вызывать стерические затруднения, что снижает аффинность связывающего взаимодействия Fc-область-Fc $\gamma$ R. Остаток(ки) цистеина, введенный в Fc-область константной области IgG или рядом с ней, также может служить в качестве сайта для конъюгирования с терапевтическими средствами (т.е. пришивание цитотоксических средств с помощью тиолспецифичных реагентов, таких как малеимидные производные лекарственных средств). Присутствие терапевтического средства вызывает стерические затруднения, что еще больше снижает аффинность связывающего взаимодействия Fc-фрагмент-Fc $\gamma$ R. Другие замены в любом из положений аминокислот тяжелой цепи 234, 235, 236 и/или 237 снижают аффинность к Fc $\gamma$ -рецепторам, в частности Fc $\gamma$ RI рецептору (см., например, патент США 6,624,821, патент США 5,624,821). Предпочтительной комбинацией аминокислотных замен в тяжелой цепи является S239D, A330L и I332E, которая увеличивает аффинность Fc-домена к Fc $\gamma$ RIIIa и, следовательно, усиливает ADCC.

Полупериод существования антитела *in vivo* также может влиять на его эффекторные функции. Полупериод существования антитела может быть увеличен или уменьшен для изменения его терапевтической активности. FcRn - рецептор, который структурно подобен антигену MHC класса I, который нековалентно связывается с  $\beta$ 2-микроглобулином. FcRn регулирует катаболизм иммуноглобулинов IgG и их трансцитоз в тканях (Ghetie and Ward, *Annu. Rev. Immunol.* 18:739-766, 2000; Ghetie and Ward, *Immunol. Res.* 25:97-113, 2002). Взаимодействие IgG-FcRn происходит при pH 6,0 (pH внутриклеточных везикул), но не при pH 7,4 (pH крови); это взаимодействие обеспечивает рециркуляцию IgG с возвратом в кровотоки (Ghetie and Ward, *Ann. Rev. Immunol.* 18:739-766, 2000; Ghetie and Ward, *Immunol. Res.* 25:97-113, 2002). Была картирована область IgG1 человека, участвующая в связывании FcRn (Shields et al., *J. Biol. Chem.* 276:6591-604, 2001). Замены на аланин в положениях аминокислот тяжелой цепи Pro238, Thr256, Thr307, Gln311, Asp312, Glu380, Glu382 или

Asn434 человеческого IgG1 усиливают связывание FcRn (Shields et al., *J. Biol. Chem.* 276:6591-604, 2001). Молекулы IgG1, несущие эти замены, имеют более длительный полупериод существования в сыворотке. Следовательно, такие модифицированные молекулы IgG1 могут быть способны выполнять свои эффекторные функции и, следовательно, проявлять свою терапевтическую эффективность в течение более длительного периода времени по сравнению с немодифицированным IgG1. Другие примеры замен в тяжелой цепи для увеличения связывания с FcRn включают введение Gln в положение аминокислоты 250 и/или Leu в положение аминокислоты 428. Нумерация EU используется для всех положений в константной области.

Олигосахариды, ковалентно присоединенные к консервативному Asn297, участвуют в способности Fc-области IgG связывать FcγR (Lund et al., *J. Immunol.* 157:4963-69, 1996; Wright and Morrison, *Trends Biotechnol.* 15:26-31, 1997). Конструированное такой гликоформы на IgG может значительно усиливать IgG-опосредованную ADCC. Добавление модификаций биссекторного N-ацетилглюкозамина (Umaña et al., *Nat. Biotechnol.* 17:176-180, 1999; Davies et al., *Biotech. Bioeng.* 74:288-94, 2001) в эту гликоформу или удаление фукозы (Shields et al., *J. Biol. Chem.* 277:26733-40, 2002; Shinkawa et al., *J. Biol. Chem.* 278:6591-604, 2003; Niwa et al., *Cancer Res.* 64:2127-33, 2004) из этой гликоформы являются двумя примерами модификации Fc IgG, которая улучшает связывание между Fc IgG и FcγR с усилением Ig-опосредованной активности ADCC.

Системная замена доступных для растворителя аминокислот Fc-области IgG1 человека привела к получению вариантов IgG с измененной аффинностью связывания с FcγR (Shields et al., *J. Biol. Chem.* 276:6591-604, 2001). По сравнению с исходным IgG1, подгруппа этих вариантов, включающих замены Thr256/Ser298, Ser298/Glu333, Ser298/Lys334 или Ser298/Glu333/Lys334 на Ala, демонстрирует как повышенную аффинность связывания с FcγR, так и повышенную ADCC активность (Shields et al., *J. Biol. Chem.* 276:6591-604, 2001; Okazaki et al., *J. Mol. Biol.*, 336:1239-49, 2004).

Комплементсвязывающая активность антител (как связывание C1q, так и CDC активность) может быть улучшена с помощью замен Lys326 и Glu333 (Idusogie et al., *J. Immunol.* 166:2571-2575, 2001). Такие же замены в скелете человеческого IgG2 могут превращать изотип антитела, которое слабо связывается с C1q и обладает низкой активностью активации комплемента, в изотип, который может связывать C1q и опосредовать CDC (Idusogie et al., *J. Immunol.* 166:2571-75, 2001). Несколько других методов также применяли для улучшения комплементсвязывающей активности антител. Например, перевивание С-концевого фрагмента хвоста IgM длиной 18 аминокислот на С-конец IgG значительно усиливает его CDC-активность. Это наблюдается даже в случае IgG4, который обычно не имеет обнаруживаемой CDC активности (Smith et al., *J. Immunol.* 154:2226-36, 1995). Кроме того, замена Ser444, расположенного рядом с С-концом тяжелой цепи IgG1, на Cys вызывала димеризацию IgG1 по типу "хвост к хвосту" с 200-кратным увеличением CDC активности по сравнению с мономерным IgG1 (Shopes et al., *J. Immunol.* 148: 2918-22, 1992). Кроме того, конструкция биспецифичного антитела со специфичностью



в отношении C1q также придает CDC активность (Kontermann et al., *Nat. Biotech.* 15:629-31, 1997).

Активность комплемента можно снизить путем мутации по меньшей мере одного из аминокислотных остатков 318, 320 и 322 тяжелой цепи с заменой на остаток с другой боковой цепью, такой как Ala. Другие алкилзамещенные неионные остатки, такие как Gly, Ile, Leu или Val, или такие ароматические неполярные остатки, как Phe, Tyr, Trp и Pro, вместо любого из трех указанных остатков, также уменьшают или устраняют связывание C1q. Для снижения или устранения активности связывания C1q можно использовать Ser, Thr, Cys и Met в остатках 320 и 322, но не 318. Замена остатка 318 (Glu) полярным остатком может изменять, но не устранять активность связывания C1q. Замена остатка 297 (Asn) на Ala приводит к устранению литической активности, но лишь незначительно снижает (примерно в три раза) аффинность к C1q. Это изменение удаляет сайт гликозилирования и приводит к отсутствию углеводов, необходимых для активации комплемента. Любая другая замена в этом сайте также удаляет сайт гликозилирования. Следующие замены тяжелой цепи и любая их комбинация также уменьшают связывание C1q: D270A, K322A, R329A и R311S (см. WO 06/036291).

Ссылка на человеческую константную область включает константную область с любым природным аллотипом или любую перестановку остатков, занимающих полиморфные положения в природных аллотипах. Кроме того, по сравнению с природной человеческой константной областью может присутствовать до 1, 2, 5 или 10 мутаций, таких как указанные выше, для снижения связывания с Fc $\gamma$  рецептором или усиления связывания с FcRN.

#### **Нефукозилированные антитела или антигенсвязывающие фрагменты**

В некоторых вариантах осуществления любое из антител или антигенсвязывающих фрагментов, как описано в настоящем документе, имеет пониженное фукозилирование или не фукозилировано и может применяться в предложенных способах. Например, в некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент имеет сниженное коровое фукозилирование. "Коровое фукозилирование" относится к присоединению фукозы ("фукозилированию") к внутренним остаткам N-ацетилглюкозамина ("GlcNAc") на восстанавливаемом конце N-связанного гликана.

"Сложная N-гликозид-связанная сахарная цепь", как правило, связана с аспарагином 297 (в соответствии с нумерацией Кэбата). При использовании в настоящем документе, сложная N-гликозид-связанная сахарная цепь имеет биантеннарную смешанную сахарную цепь, в основном имеющую следующую структуру:



связанной сахарной цепи(ей). Например, в различных вариантах осуществления меньше чем приблизительно 60%, меньше чем приблизительно 50%, меньше чем приблизительно 40%, меньше чем приблизительно 30%, меньше чем приблизительно 20%, меньше чем приблизительно 15%, меньше чем приблизительно 10%, меньше чем приблизительно 5% или меньше чем приблизительно 3% антител или антигенсвязывающих фрагментов имеют коровое фукозилирование аналогом фукозы или метаболитом или продуктом аналога фукозы. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 2% антитела или антигенсвязывающего фрагмента имеют коровое фукозилирование аналогом фукозы или метаболитом или продуктом аналога фукозы.

В некоторых из вариантов осуществления, раскрытых в настоящем документе, антитело является афукозилированным антителом, что означает, что антитело в положении N297 (нумерация EU) не содержит фукозы, или что популяция таких антител в целом не содержит фукозу в этом положении или имеет только очень низкий уровень фукозилирования. Например, в некоторых вариантах осуществления антитела афукозилированы на >90% или >95%. В некоторых вариантах осуществления антитела на по меньшей мере на 95-98% афукозилированы или по меньшей мере на 98-99% афукозилированы.

Описаны способы получения нефукозилированных антител путем инкубирования антителопродуцирующих клеток с аналогом фукозы, как описано, например, в WO 2009/135181. Вкратце, клетки, сконструированные для экспрессии антитела или антигенсвязывающего фрагмента, инкубируют в присутствии аналога фукозы или внутриклеточного метаболита или продукта аналога фукозы. Внутриклеточным метаболитом может быть, например, ГДФ-модифицированный аналог или полностью или частично дезацетилованный аналог. Продукт может быть, например, полностью или частично дезацетилованным аналогом. В некоторых вариантах осуществления аналог фукозы может ингибировать фермент(ы) в пути утилизации фукозы. Например, аналог фукозы (или внутриклеточный метаболит или продукт аналога фукозы) может ингибировать активность фукокиназы или ГДФ-фукозо-пирофосфорилазы. В некоторых вариантах осуществления аналог фукозы (или внутриклеточный метаболит или продукт аналога фукозы) ингибирует фукозилтрансферазу (предпочтительно 1,6-фукозилтрансферазу, например, белок FUT8). В некоторых вариантах осуществления аналог фукозы (или внутриклеточный метаболит или продукт аналога фукозы) может ингибировать активность фермента в пути синтеза фукозы *de novo*. Например, аналог фукозы (или внутриклеточный метаболит или продукт аналога фукозы) может ингибировать активность ГДФ-маннозо-4,6-дегидратазы или/или ГДФ-фукозосинтетазы. В некоторых вариантах осуществления аналог фукозы (или внутриклеточный метаболит или продукт аналога фукозы) может ингибировать переносчик фукозы (например, переносчик ГДФ-фукозы).

В некоторых вариантах осуществления аналогом фукозы является 2-фторфукоза. Способы применения аналогов фукозы в питательной среде и другие аналоги фукозы

раскрыты, например, в WO/2009/135181.

Другие способы создания клеточных линий для уменьшения корового фукозилирования включали нокауты генов, нокины генов и РНК-интерференцию (РНКи). При нокаутах генов инактивируется ген, кодирующий FUT8 (фермент альфа-1,6-фукозилтрансферазу). FUT8 катализирует перенос фукозильного остатка от ГДФ-фукозы в 6 положение Asn-связанного (N-связанного) GlcNac в N-гликане. Сообщалось, что FUT8 является единственным ферментом, отвечающим за присоединение фукозы к N-связанному биантеннарному углеводу на Asn297. Нокины генов добавляют гены, кодирующие ферменты, такие как GNTIII или Гольджи альфа-маннозидазу II. Повышение уровня таких ферментов в клетках отводит моноклональные антитела с пути фукозилирования (что ведет к снижению корового фукозилирования) и повышает количество бисекторных N-ацетилглюкозаминов. Обычно РНКи также направлена на экспрессию гена FUT8, что приводит к снижению уровня мРНК транскриптов или полному выключению экспрессии гена. Любой из этих способов можно использовать для создания линии клеток, способных продуцировать нефукозилированное антитело.

Доступно множество способов определения степени фукозилирования антитела. Способы включают, например, ЖХ-МС с помощью PLRP-S хроматографии и квадрупольной ВП-МС с электрораспылительной ионизацией.

#### **Подукация антител и антигенсвязывающих фрагментов**

Антитела и антигенсвязывающие фрагменты обычно получают путем рекомбинантной экспрессии. Рекомбинантные полинуклеотидные конструкции обычно включают последовательность контроля экспрессии, функционально связанную с кодирующими последовательностями цепей антитела, включая природные или гетерологичные промоторные области. Предпочтительно последовательности контроля экспрессии являются эукариотическими промоторными системами в векторах, способных трансформировать или трансфицировать эукариотические клетки-хозяева. После включения вектора в соответствующего хозяина этого хозяина поддерживают при условиях, подходящих для высокого уровня экспрессии нуклеотидных последовательностей, а также для сбора и очистки продуцируемых антител или антигенсвязывающих фрагментов.

Клетки млекопитающих являются предпочтительным хозяином для экспрессии нуклеотидных сегментов, кодирующих антитела и антигенсвязывающие фрагменты. См. Winnacker, *From Genes to Clones* (VCH Publishers, NY, 1987). В данной области был разработан ряд подходящих линий клеток-хозяев, способных секретировать интактные гетерологичные белки, и они включают клеточные линии CHO (например, DG44), различные линии клеток COS, клетки HeLa, клетки HEK293, L-клетки и не продуцирующие антитела миеломы, включающие Sp2/0 и NS0. Предпочтительно клетки не являются человеческими. Векторы экспрессии для таких клеток могут включать последовательности контроля экспрессии, такие как точка начала репликации, промотор, энхансер (Queen et al., *Immunol. Rev.* 89:49, 1986) и необходимые сайты обработки информации, такие как участки

связывания рибосом, сайты сплайсинга РНК, сайты полиаденилирования и последовательности терминаторов транскрипции. Предпочтительными последовательностями контроля экспрессии являются промоторы, происходящие из эндогенных генов, цитомегаловируса, SV40, аденовируса, папилломавируса коров и т.п. См. Co et al., *J. Immunol.* 148:1149, 1992.

После экспрессии антитела и антигенсвязывающие фрагменты могут быть очищены в соответствии с процедурами, стандартными в данной области, включающими очистку ВЭЖХ, колоночную хроматографию, гель-электрофорез и т.п. (см. в общем Scopes, *Protein Purification* (Springer-Verlag, NY, 1982)).

#### **Фармацевтические композиции**

Фармацевтические композиции, применяемые в любом из способов, описанных в настоящем документе, включают: (i) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфично связываются с антигеном созревания В-клеток (BCMA) (например, любое из иллюстративных антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе), и (ii) фармацевтически приемлемый носитель.

Способы создания фармацевтических композиций известны в уровне техники, см., например, Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st ed., 2005; и издания из серии *Drugs and the Pharmaceutical Sciences: a Series of Textbooks and Monographs* (Dekker, NY). Например, растворы или суспензии, используемые для парентерального (например, внутривенного), внутрикожного или подкожного введения, могут включать следующие компоненты: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, физиологический раствор, нелетучие масла, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические растворители; антибактериальные средства, такие как бензиловый спирт или метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатообразующие вещества, такие как этилендиаминтетрауксусную кислоту; буферные вещества, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты; и регуляторы тоничности, такие как хлорид натрия или декстрозу. Уровень pH можно регулировать кислотами или основаниями, такими как соляная кислота или гидроксид натрия. Препарат для парентерального применения может быть заключен в ампулы, одноразовые шприцы или многодозовые флаконы из стекла или пластика.

Фармацевтические композиции, пригодные для инъекций, могут включать стерильные водные растворы (если они растворимы в воде) или дисперсии и стерильные порошки для экстемпорального приготовления стерильных растворов или дисперсий для инъекций. В случае внутривенного введения подходящие носители включают физиологический раствор, бактериостатическую воду, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, NJ) или фосфатно-солевой буфер (PBS). В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемым носителем является раствор хлорида натрия. Во всех случаях состав должен быть стерильным. Композиции должны быть стабильными в условиях производства и хранения и должны быть защищены от контаминирующего воздействия микроорганизмов, таких как бактерии и грибки. Носителем может быть

растворитель или дисперсионная среда, содержащая, например, воду, этанол, многоатомный спирт (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т.п.) и их подходящие смеси. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, при использовании такого покрытия, как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и при использовании поверхностно-активных веществ. Предотвращение воздействия микроорганизмов можно обеспечить различными антибактериальными и противогрибковыми средствами, например, парабенами, хлорбутанолом, фенолом, аскорбиновой кислотой, тимеросалом и т.п. В некоторых вариантах осуществления композиция может включать изотонические вещества, например, сахара, многоатомные спирты, такие как маннит, сорбит, а также хлорид натрия в композиции. Пролонгированное всасывание композиций для инъекций можно обеспечить путем включения в композицию такого вещества, которое задерживает всасывание, например, моностеарата алюминия и желатина.

Стерильные растворы для инъекций могут быть изготовлены путем включения активного соединения в необходимом количестве в соответствующий растворитель с одним из перечисленных выше ингредиентов или их комбинацией, при необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. Как правило, дисперсии приготавливают путем включения активного соединения в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и другие необходимые ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций способы изготовления могут включать использование вакуумной сушки и лиофилизации, которые дают порошок действующего вещества плюс любой дополнительный требуемый ингредиент из его раствора, предварительно простерилизованного фильтрованием.

В некоторых вариантах осуществления терапевтические соединения приготавливают с носителями, которые будут защищать терапевтические соединения от быстрого выведения из организма, такими как лекарственная форма с контролируемым высвобождением, включая имплантаты и микрокапсулированные системы доставки. Могут использоваться биоразлагаемые биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, полиортоэфиры и полимолочная кислота. Такие составы могут быть изготовлены с применением стандартных способов или приобретены на коммерческой основе, например, в Alza Corporation и Nova Pharmaceuticals, Inc. Липосомные суспензии (включающие липосомы, направленные на выбранные клетки с помощью моноклональных антител к клеточным антигенам) также могут использоваться в качестве фармацевтически приемлемых носителей. Они могут быть изготовлены способами, известными специалистам в данной области, например, как описано в патенте США 4,522,811.

Фармацевтические композиции могут быть включены в контейнер, упаковку или дозатор вместе с инструкциями по применению.

### **Способы лечения**

В настоящем документе предложены способы лечения субъекта, страдающего множественной миеломой (ММ), которые включают введение субъекту одной или больше доз антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые специфично связываются с антигеном созревания В-клеток (BCMA) (например, любого из иллюстративных антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе).

При использовании в настоящем документе термин "субъект" обычно относится к субъекту-человеку, такому как пациент, который имеет множественную миелому (ММ). В некоторых вариантах осуществления у субъекта был идентифицирован или диагностирован предшественник миеломы, злокачественная опухоль множественной миеломы, которая продуцирует легкие цепи каппа-типа и/или легкие цепи лямбда-типа, агрессивная множественная миелома, рефрактерная множественная миелома или резистентная к лекарственному средству множественная миелома. В некоторых вариантах осуществления у субъекта была идентифицирована или диагностирована рецидивирующая или рефрактерная множественная миелома (PPMM). Диагноз ММ, требующий системной терапии, определяется согласно критериям Международной рабочей группы по миеломе (IMWG) 2014 (Rajkumar, et al. (2014) *Lancet Oncol*, 15(12):e538-48).

В некоторых вариантах осуществления субъекта оценивают с целью определения наличия у субъекта малого нуклеотидного полиморфизма FcγRII и/или FcγRIII. В некоторых вариантах осуществления малые нуклеотидные полиморфизмы FcγRII и FcγRIII могут быть определены, например, путем тестирования на полиморфизмы FCGR3A - 158V/F и/или FCGR3A - 131H/R. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления субъект имеет малый нуклеотидный полиморфизм FcγRII и/или FcγRIII.

В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал одно или больше терапевтических средств или терапий для лечения множественной миеломы. Одно или больше ранее введенных терапевтических средств или терапий для лечения множественной миеломы включают, без ограничения, ингибитор протеасом (PI), иммуномодулирующее лекарственное средство (IMiD) и антитело к CD38. В некоторых вариантах осуществления одно или больше (например, один, два или три) ранее введенных терапевтических средств или терапий (например, одно или больше из PI, IMiD и антитела против CD38) оказались неэффективными при лечении множественной миеломы у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления субъект имеет один или больше из следующих уровней: уровень моноклонального парапротеина (М-белка) в сыворотке  $\geq 0,5$  г/дл, уровень М-белка в моче  $\geq 200$  мг/24 часа, уровень свободных легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке  $\geq 10$  мг/дл и/или отклоняющееся от нормы соотношение свободных легких цепей иммуноглобулинов каппа/лямбда в сыворотке.

В некоторых вариантах осуществления раковые клетки у субъекта с ММ демонстрируют поддающиеся обнаружению уровни BCMA, измеренные либо на уровне белка (например, с помощью иммунолоанализа с использованием одного из антител, представленных в качестве примера), либо на уровне мРНК. В некоторых вариантах осуществления раковые клетки у субъекта, страдающего ММ, демонстрируют повышенные

уровни ВСМА по сравнению с нераковой тканью того же типа, например, от того же или аналогичного пациента. Примерный уровень ВСМА на раковых клетках может составлять 5000-150000 молекул ВСМА на клетку. Необязательно уровень ВСМА в раковой клетке субъекта может быть измерен до проведения лечения. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, могут дополнительно включать стадию отбора субъекта, страдающего множественной миеломой. В некоторых вариантах осуществления для отбора субъектов применяются конкретные критерии (например, любой из критериев включения, описанных в настоящем документе). Такие критерии включают характеристики субъектов, такие как возраст, пол, тип и стадия заболевания, предыдущее лечение в анамнезе и другие патологии. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, могут дополнительно включать прекращение лечения из-за состояния субъекта (например, при использовании любого из критериев прекращения, описанных в настоящем документе).

В настоящем документе также предложены способы исключения субъекта из лечения антителом против ВСМА или его антигенсвязывающим фрагментом с применением одного или более из любых иллюстративных критериев исключения, описанных в настоящем документе.

#### А. Общая информация по применению

В некоторых вариантах осуществления одну или больше доз независимо вводят субъекту на уровне от приблизительно 400 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента до приблизительно 2000 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента (например, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1950 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1900 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1850 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1800 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1750 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1700 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1650 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1600 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1550 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1500 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1450 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1400 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1350 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1300 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1250 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1200 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1150 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1100 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1050 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 950 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 900 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 850 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 800 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 750 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 700 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 650 мг, от приблизительно 400 мг до











приблизительно 1800 мг, от приблизительно 1700 мг до приблизительно 1750 мг, от приблизительно 1800 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 1800 мг до приблизительно 1950 мг, от приблизительно 1800 мг до приблизительно 1900 мг, от приблизительно 1800 мг до приблизительно 1850 мг, от приблизительно 1900 мг до приблизительно 2000 мг или от приблизительно 1900 мг до приблизительно 1950 мг).

В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят одну или больше доз от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг (например, от приблизительно 0,03 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг; от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг; от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг; от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг; от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг; или от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 2 мг/кг) антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления доза антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, как описано в настоящем документе, может составлять меньше чем 100 мг/кг, меньше чем 50 мг/кг, меньше чем 20 мг/кг, меньше чем 10 мг/кг, меньше чем 9 мг/кг, меньше чем 8 мг/кг, меньше чем 7 мг/кг, меньше чем 6 мг/кг, меньше чем 5 мг/кг, меньше чем 4 мг/кг, меньше чем 3 мг/кг, меньше чем 2 мг/кг, меньше чем 1 мг/кг, меньше чем 0,5 мг/кг или меньше чем 0,1 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления доза антитела или его антигенсвязывающих фрагментов, как описано в настоящем документе, может составлять больше чем 50 мг/кг, больше чем 20 мг/кг, больше чем 10 мг/кг, больше чем 9 мг/кг, больше чем 8 мг/кг, больше чем 7 мг/кг, больше чем 6 мг/кг, больше чем 5 мг/кг, больше чем 4 мг/кг, больше чем 3 мг/кг, больше чем 2 мг/кг, больше чем 1 мг/кг, больше чем 0,5 мг/кг или больше чем 0,1 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включает: переменную область тяжелой цепи, включающую CDR1, включающую SEQ ID NO: 1, CDR2, включающую SEQ ID NO: 2, и CDR3, включающую SEQ ID NO: 3, и переменный домен легкой цепи, включающий CDR1, включающую SEQ ID NO: 5, CDR2, включающую SEQ ID NO: 6, и CDR3, включающую SEQ ID NO: 7. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включает: переменную область тяжелой цепи, включающую SEQ ID NO: 4, и переменную область легкой цепи, включающую SEQ ID NO: 8.

В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят две или больше (например, 3 или больше, 4 или больше, 5 или больше, 6 или больше, 7 или больше, 8 или больше, 9 или больше, 10 или больше, 11 или больше, 12 или больше, 13 или больше, 14 или больше, 15 или больше, 16 или больше, 17 или больше, 18 или больше, 19 или больше, 20 или больше, 21 или больше, 22 или больше, 23 или больше, 24 или больше, 25 или больше, 26 или больше, 27 или больше, 28 или больше, 29 или больше, 30 или больше, 31 или больше, 32 или больше, 33 или больше, 34 или больше, 35 или больше, 36 или больше, 37 или





фармацевтической композиции (например, любой из фармацевтических композиций, включающих любое из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе).

В некоторых вариантах осуществления, когда две или больше доз фармацевтической композиции (например, любой из фармацевтических композиций, включающих любое из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе), вводят субъекту (например, любому из субъектов, описанных в настоящем документе), любые две последовательных дозы могут вводить с частотой от приблизительно одной недели до приблизительно двух месяцев (например, от приблизительно одной недели до приблизительно 7 недель, от приблизительно одной недели до приблизительно 6 недель, от приблизительно одной недели до приблизительно 5 недель, от приблизительно одной недели до приблизительно 4 недель, от приблизительно одной недели до приблизительно 3 недель, от приблизительно одной недели до приблизительно 2 недель, от приблизительно 2 недель до приблизительно двух месяцев, от приблизительно 2 недель до приблизительно 7 недель, от приблизительно 2 недель до приблизительно 6 недель, от приблизительно 2 недель до приблизительно 5 недель, от приблизительно 2 недель до приблизительно 4 недель, от приблизительно 2 недель до приблизительно 3 недель, от приблизительно 3 недель до приблизительно двух месяцев, от приблизительно 3 недель до приблизительно 7 недель, от приблизительно 3 недель до приблизительно 6 недель, от приблизительно 3 недель до приблизительно 5 недель, от приблизительно 3 недель до приблизительно 4 недель, от приблизительно 4 недель до приблизительно 2 месяцев, от приблизительно 4 недель до приблизительно 7 недель, от приблизительно 4 недель до приблизительно 6 недель, от приблизительно 4 недель до приблизительно 5 недель, от приблизительно 5 недель до приблизительно 2 месяцев, от приблизительно 5 недель до приблизительно 7 недель, от приблизительно 5 недель до приблизительно 6 недель, от приблизительно 6 недель до приблизительно 2 месяцев, от приблизительно 6 недель до приблизительно 7 недель или от приблизительно 7 недель до приблизительно 2 месяцев). В некоторых вариантах осуществления частота между любыми двумя дозами остается такой же на протяжении периода лечения (промежутка времени между первой введенной дозой и последней введенной дозой). В некоторых вариантах осуществления частота между любыми двумя дозами может различаться в течение периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления 100 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления 200 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления 400 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления 800 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления 1600 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент могут вводить субъекту в День 1 и День 15



повторных 28-дневных курсов.

#### В. Введение индукционных и поддерживающих доз

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают введение субъекту одной или больше индукционных доз антитела или антигенсвязывающего фрагмента, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, дополнительно включают введение субъекту еще одних поддерживающих доз антитела или антигенсвязывающего фрагмента, описанного в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления одну или больше индукционных доз независимо вводят субъекту на уровне приблизительно 100, 200, 400, 800 или 1600 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления одна или больше индукционных доз составляют 800 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента. В других вариантах осуществления одна или больше индукционных доз составляют 1600 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

В некоторых вариантах осуществления одну или больше индукционных доз независимо вводят субъекту на уровне от приблизительно 400 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента до приблизительно 2000 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента (например, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1950 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1900 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1850 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1800 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1750 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1700 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1650 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1600 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1550 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1500 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1450 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1400 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1350 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1300 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1250 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1200 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1150 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1100 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1050 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 950 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 900 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 850 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 800 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 750 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 700 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 650 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 600 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 550 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 500 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 450 мг, от приблизительно 500 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 500 мг до приблизительно 1950 мг, от













фармацевтической композиции (например, любой из фармацевтических композиций, включающих любое из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе). В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят от приблизительно 1 до приблизительно 3 индукционных доз фармацевтической композиции (например, любой из фармацевтических композиций, включающих любое из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе).

В некоторых вариантах осуществления, когда две или больше поддерживающих доз фармацевтической композиции (например, любой из фармацевтических композиций, включающих любое из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе), вводят субъекту (например, любому из субъектов, описанных в настоящем документе), любые две последовательных индукционных дозы могут вводить с частотой от приблизительно одной недели до приблизительно двух месяцев (например, от приблизительно одной недели до приблизительно 7 недель, от приблизительно одной недели до приблизительно 6 недель, от приблизительно одной недели до приблизительно 5 недель, от приблизительно одной недели до приблизительно 4 недель, от приблизительно одной недели до приблизительно 3 недель, от приблизительно одной недели до приблизительно 2 недель, от приблизительно 2 недель до приблизительно двух месяцев, от приблизительно 2 недель до приблизительно 7 недель, от приблизительно 2 недель до приблизительно 6 недель, от приблизительно 2 недель до приблизительно 5 недель, от приблизительно 2 недель до приблизительно 4 недель, от приблизительно 2 недель до приблизительно 3 недель, от приблизительно 3 недель до приблизительно двух месяцев, от приблизительно 3 недель до приблизительно 7 недель, от приблизительно 3 недель до приблизительно 6 недель, от приблизительно 3 недель до приблизительно 5 недель, от приблизительно 3 недель до приблизительно 4 недель, от приблизительно 4 недель до приблизительно 2 месяцев, от приблизительно 4 недель до приблизительно 7 недель, от приблизительно 4 недель до приблизительно 6 недель, от приблизительно 4 недель до приблизительно 5 недель, от приблизительно 5 недель до приблизительно 2 месяцев, от приблизительно 5 недель до приблизительно 7 недель, от приблизительно 5 недель до приблизительно 6 недель, от приблизительно 6 недель до приблизительно 2 месяцев, от приблизительно 6 недель до приблизительно 7 недель или от приблизительно 7 недель до приблизительно 2 месяцев). В некоторых вариантах осуществления частота между любыми двумя дозами остается одной и той же в течение всего периода лечения (промежутка времени между первой введенной дозой и последней введенной дозой). В некоторых вариантах осуществления индукционные дозы вводят один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления частота между любыми двумя дозами в течение периода лечения может различаться.

В некоторых вариантах осуществления одну или больше поддерживающих доз независимо вводят субъекту на уровне приблизительно 100, 200, 400, 800 или 1600 мг антитела или антигенсвязывающего белка. В некоторых вариантах осуществления одна или больше поддерживающих доз составляют 800 мг антитела или антигенсвязывающего















приблизительно 14 доз, от приблизительно 14 до приблизительно 50 доз, от приблизительно 14 до приблизительно 45 доз, от приблизительно 14 до приблизительно 40 доз, от приблизительно 14 до приблизительно 35 доз, от приблизительно 14 до приблизительно 30 доз, от приблизительно 14 до приблизительно 25 доз, от приблизительно 14 до приблизительно 20 доз, от приблизительно 14 до приблизительно 18 доз, от приблизительно 14 до приблизительно 16 доз, от приблизительно 16 до приблизительно 50 доз, от приблизительно 16 до приблизительно 45 доз, от приблизительно 16 до приблизительно 40 доз, от приблизительно 16 до приблизительно 35 доз, от приблизительно 16 до приблизительно 30 доз, от приблизительно 16 до приблизительно 25 доз, от приблизительно 16 до приблизительно 20 доз, от приблизительно 16 до приблизительно 18 доз, от приблизительно 18 до приблизительно 50 доз, от приблизительно 18 до приблизительно 45 доз, от приблизительно 18 до приблизительно 40 доз, от приблизительно 18 до приблизительно 35 доз, от приблизительно 18 до приблизительно 30 доз, от приблизительно 18 до приблизительно 25 доз, от приблизительно 19 до приблизительно 20 доз, от приблизительно 20 до приблизительно 50 доз, от приблизительно 20 до приблизительно 45 доз, от приблизительно 20 до приблизительно 40 доз, от приблизительно 20 до приблизительно 35 доз, от приблизительно 20 до приблизительно 30 доз, от приблизительно 20 до приблизительно 25 доз, от приблизительно 25 до приблизительно 50 доз, от приблизительно 25 до приблизительно 45 доз, от приблизительно 25 до приблизительно 40 доз, от приблизительно 25 до приблизительно 35 доз, от приблизительно 25 до приблизительно 30 доз, от приблизительно 30 до приблизительно 50 доз, от приблизительно 30 до приблизительно 45 доз, от приблизительно 30 до приблизительно 40 доз, от приблизительно 30 до приблизительно 35 доз, от приблизительно 35 до приблизительно 50 доз, от приблизительно 35 до приблизительно 45 доз, от приблизительно 35 до приблизительно 40 доз, от приблизительно 40 до приблизительно 50 доз, от приблизительно 40 до приблизительно 45 доз или от приблизительно 45 до приблизительно 50 доз) фармацевтической композиции (например, любой из фармацевтических композиций, включающих любое из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе).

В некоторых вариантах осуществления, когда две или больше поддерживающих доз фармацевтической композиции (например, любой из фармацевтических композиций, включающих любое из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе), вводят субъекту (например, любому из субъектов, описанных в настоящем документе), любые две последовательных поддерживающих дозы могут вводить с частотой от приблизительно одной недели до приблизительно двух месяцев (например, от приблизительно одной недели до приблизительно 7 недель, от приблизительно одной недели до приблизительно 6 недель, от приблизительно одной недели до приблизительно 5 недель, от приблизительно одной недели до приблизительно 4 недель, от приблизительно одной недели до приблизительно 3 недель, от приблизительно одной недели до приблизительно 2 недель, от приблизительно 2 недель до приблизительно

двух месяцев, от приблизительно 2 недель до приблизительно 7 недель, от приблизительно 2 недель до приблизительно 6 недель, от приблизительно 2 недель до приблизительно 5 недель, от приблизительно 2 недель до приблизительно 4 недель, от приблизительно 2 недель до приблизительно 3 недель, от приблизительно 3 недель до приблизительно двух месяцев, от приблизительно 3 недель до приблизительно 7 недель, от приблизительно 3 недель до приблизительно 6 недель, от приблизительно 3 недель до приблизительно 5 недель, от приблизительно 3 недель до приблизительно 4 недель, от приблизительно 4 недель до приблизительно 2 месяцев, от приблизительно 4 недель до приблизительно 7 недель, от приблизительно 4 недель до приблизительно 6 недель, от приблизительно 4 недель до приблизительно 5 недель, от приблизительно 5 недель до приблизительно 2 месяцев, от приблизительно 5 недель до приблизительно 7 недель, от приблизительно 5 недель до приблизительно 6 недель, от приблизительно 6 недель до приблизительно 2 месяцев, от приблизительно 6 недель до приблизительно 7 недель или от приблизительно 7 недель до приблизительно 2 месяцев). В некоторых вариантах осуществления частота между любыми двумя дозами остается одной и той же в течение всего периода лечения (промежутка времени между первой введенной дозой и последней введенной дозой). В некоторых вариантах осуществления поддерживающие дозы вводят раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления частота между любыми двумя дозами в течение периода лечения может различаться.

В некоторых вариантах осуществления антитело против ВСМА или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем документе, вводят субъекту один раз в две недели. Например, по меньшей мере или приблизительно 800 мг антитела против ВСМА или его антигенсвязывающего фрагмента могут вводить субъекту один раз в две недели. В некоторых случаях по меньшей мере или приблизительно 1600 мг антитела против ВСМА или его антигенсвязывающего фрагмента могут вводить субъекту один раз в две недели.

В некоторых вариантах осуществления антитело против ВСМА или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем документе, вводят субъекту один раз в неделю в течение первых 8 недель, а затем - один раз в две недели. Например, по меньшей мере или приблизительно 800 мг антитела против ВСМА или его антигенсвязывающего фрагмента могут вводить субъекту один раз в неделю в течение первых 8 недель, а затем - один раз в две недели. В некоторых случаях по меньшей мере или приблизительно 1600 мг антитела против ВСМА или его антигенсвязывающего фрагмента могут вводить субъекту один раз в неделю в течение первых 8 недель, а затем - один раз в две недели.

В некоторых вариантах осуществления антитело против ВСМА или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем документе, вводят субъекту один раз в неделю в течение двух 28-дневных курсов, а затем один раз в две недели в следующих 28-дневных курсах. Например, по меньшей мере или приблизительно 800 мг антитела против ВСМА или его антигенсвязывающего фрагмента могут вводить субъекту один раз



в неделю в течение двух 28-дневных курсов, а затем один раз в две недели в следующих 28-дневных курсах. В некоторых случаях по меньшей мере или приблизительно 1600 мг антитела против ВСМА или его антигенсвязывающего фрагмента могут вводить субъекту один раз в неделю в течение двух 28-дневных курсов, а затем один раз в две недели в следующих 28-дневных курсах.

### С. Период лечения

В некоторых вариантах осуществления период лечения может составлять от приблизительно 1 недели до приблизительно 5 лет (например, от приблизительно 1 недели до приблизительно 4,5 лет, от приблизительно 1 недели до приблизительно 4 лет, от приблизительно 1 недели до приблизительно 3,5 лет, от приблизительно 1 недели до приблизительно 3 лет, от приблизительно 1 недели до приблизительно 2,5 лет, от приблизительно 1 недели до приблизительно 2 лет, от приблизительно 1 недели до приблизительно 1,5 лет, от приблизительно 1 недели до приблизительно 1 года, от приблизительно 1 недели до приблизительно 10 месяцев, от приблизительно 1 недели до приблизительно 8 месяцев, от приблизительно 1 недели до приблизительно 6 месяцев, от приблизительно 1 недели до приблизительно 4 месяцев, от приблизительно 1 недели до приблизительно 2 месяцев, от приблизительно 1 недели до приблизительно 1 месяца, от приблизительно 1 недели до приблизительно 2 недель, от приблизительно 2 недель до приблизительно 5 лет, от приблизительно 2 недель до приблизительно 4,5 лет, от приблизительно 2 недель до приблизительно 4 лет, от приблизительно 2 недель до приблизительно 3,5 лет, от приблизительно 2 недель до приблизительно 3 лет, от приблизительно 2 недель до приблизительно 2,5 лет, от приблизительно 2 недель до приблизительно 2 лет, от приблизительно 2 недель до приблизительно 1,5 лет, от приблизительно 2 недель до приблизительно 1 года, от приблизительно 2 недель до приблизительно 10 месяцев, от приблизительно 2 недель до приблизительно 8 месяцев, от приблизительно 2 недель до приблизительно 6 месяцев, от приблизительно 2 недель до приблизительно 4 месяцев, от приблизительно 2 недель до приблизительно 2 месяцев, от приблизительно 2 недель до приблизительно 1 месяца, от приблизительно 1 месяца до приблизительно 5 лет, от приблизительно 1 месяца до приблизительно 4,5 лет, от приблизительно 1 месяца до приблизительно 4 лет, от приблизительно 1 месяца до приблизительно 3,5 лет, от приблизительно 1 месяца до приблизительно 3 лет, от приблизительно 1 месяца до приблизительно 2,5 лет, от приблизительно 1 месяца до приблизительно 2 лет, от приблизительно 1 месяца до приблизительно 1,5 лет, от приблизительно 1 месяца до приблизительно 1 года, от приблизительно 1 месяца до приблизительно 10 месяцев, от приблизительно 1 месяца до приблизительно 8 месяцев, от приблизительно 1 месяца до приблизительно 6 месяцев, от приблизительно 1 месяца до приблизительно 4 месяцев, от приблизительно 1 месяца до приблизительно 2 месяцев, от приблизительно 2 месяцев до приблизительно 5 лет, от приблизительно 2 месяцев до приблизительно 4,5 лет, от приблизительно 2 месяцев до приблизительно 4 лет, от приблизительно 2 месяцев до приблизительно 3,5 лет, от приблизительно 2 месяцев до



приблизительно 4,5 лет, от приблизительно 1,5 лет до приблизительно 4 лет, от приблизительно 1,5 лет до приблизительно 3,5 лет, от приблизительно 1,5 лет до приблизительно 3 лет, от приблизительно 1,5 лет до приблизительно 2,5 лет, от приблизительно 1,5 лет до приблизительно 2 лет, от приблизительно 2 лет до приблизительно 5 лет, от приблизительно 2 лет до приблизительно 4,5 лет, от приблизительно 2 лет до приблизительно 4 лет, от приблизительно 2 лет до приблизительно 3,5 лет, от приблизительно 2 лет до приблизительно 3 лет, от приблизительно 2 лет до приблизительно 2,5 лет, от приблизительно 2,5 лет до приблизительно 5 лет, от приблизительно 2,5 лет до приблизительно 4,5 лет, от приблизительно 2,5 лет до приблизительно 4 лет, от приблизительно 2/5 лет до приблизительно 3,5 лет, от приблизительно 2,5 лет до приблизительно 3 лет, от приблизительно 3 лет до приблизительно 5 лет, от приблизительно 3 лет до приблизительно 4,5 лет, от приблизительно 3 лет до приблизительно 4 лет, от приблизительно 3 лет до приблизительно 3,5 лет, от приблизительно 3,5 лет до приблизительно 5 лет, от приблизительно 3,5 лет до приблизительно 4,5 лет, от приблизительно 3,5 лет до приблизительно 4 лет, от приблизительно 4 лет до приблизительно 5 лет, от приблизительно 4 лет до приблизительно 4,5 лет или приблизительно 4,5 лет до приблизительно 5 лет).

Эффективное лечение множественной миеломы у субъекта означает одно или больше из следующего: снижение тяжести заболевания, снижение скорости развития и/или уменьшение одного или больше из числа, частоты, тяжести и/или продолжительность одного или больше симптомов множественной миеломы у субъекта. В некоторых случаях терапевтическую эффективность можно наблюдать у субъекта по сравнению с ретроспективными данными контрольных субъектов или предыдущими данными того же субъекта. В других случаях терапевтическая эффективность может быть продемонстрирована в доклиническом или клиническом исследовании в популяции субъектов, получавших лечение, по сравнению с группой контрольных субъектов, не получавших лечения или получавших плацебо.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию (например, любую из иллюстративных фармацевтических композиций, описанных, в настоящем документе, включающих любое из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе), вводят с частотой один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию (например, любую из иллюстративных фармацевтических композиций, описанных, в настоящем документе, включающих любое из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе), вводят в фиксированной дозе 1600 мг один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию (например, любую из иллюстративных фармацевтических композиций, описанных, в настоящем документе, включающих любое из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе), вводят в фиксированной дозе 1600 мг один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию (например, любую из

иллюстративных фармацевтических композиций, описанных, в настоящем документе, включающих любое из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе), вводят в фиксированной дозе 800 мг один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию (например, любую из иллюстративных фармацевтических композиций, описанных, в настоящем документе, включающих любое из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе), вводят в фиксированной дозе 800 мг один раз в две недели.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены способы лечения субъекта, имеющего множественную миелому, включающие введение субъекту одной или больше доз фармацевтической композиции, включающей: (i) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфично связываются с антигеном созревания В-клеток (BCMA), и (ii) фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления множественная миелома является рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой (PPMM). В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включает: переменную область тяжелой цепи, включающую CDR1, включающую SEQ ID NO: 1, CDR2, включающую SEQ ID NO: 2, и CDR3, включающую SEQ ID NO: 3, и переменный домен легкой цепи, включающий CDR1, включающую SEQ ID NO: 5, CDR2, включающую SEQ ID NO: 6, и CDR3, включающую SEQ ID NO: 7. В некоторых вариантах осуществления антитело является антителом IgG1.

В некоторых вариантах осуществления одну или больше доз 1600 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента независимо вводят субъекту с частотой раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления одну или больше доз 800 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента независимо вводят субъекту с частотой раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 1-2 индукционных дозы 1600 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента независимо вводят субъекту с частотой раз в неделю, с последующим введением одной или больше поддерживающих доз 1600 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, независимо вводимых субъекту с частотой раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 1-2 индукционных дозы 800 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента независимо вводят субъекту с частотой раз в неделю, с последующим введением одной или больше поддерживающих доз 1600 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, независимо вводимых субъекту с частотой раз в две недели.

В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал одно или больше терапевтических средств или терапий для лечения множественной миеломы. Одно или больше ранее вводимых терапевтических средств или терапий для лечения множественной миеломы включают, без ограничения, ингибитор протеасом (PI), иммуномодулирующее средство (IMiD) и антитело против CD38.

В частности, ингибиторы протеасом представляют собой агенты, механизм действия которых заключается в ингибировании протеасомы. Примеры ингибиторов протеасом

включают, без ограничения перечисленными, бортезомиб, карфилзомиб и иксазомиб. Иммуномодулирующие средства (IMiD) являются аналогами талидомида, обладающими плейотропными антимиеломными свойствами, включая иммуномодулирующее, антиангиогенное, противовоспалительное и антипролиферативное действие. Иммуномодулирующие имидные средства (IMiD) представляют собой иммуномодулирующие средства, содержащие "имидную" группу. Примеры IMiD включают, без ограничения перечисленными, леналидомид, помалидомид, талидомид и Ибердомид (CC-220, Celgene). Примеры антител против CD38 включают, без ограничения перечисленными, даратумумаб и изатуксимаб.

В некоторых вариантах осуществления ранее вводимые одно или больше терапевтических средств или терапий оказались неэффективными при лечении множественной миеломы. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет одно или больше поддающихся измерению проявлений заболевания, включающих уровень моноклонального парапротеина (М-белка) в сыворотке  $\geq 0,5$  г/дл, Уровень М-белка в моче  $\geq 200$  мг/24 часа, свободные легкие цепи иммуноглобулина в сыворотке  $\geq 10$  мг/дл и/или отклоняющееся от нормы соотношение свободных легких цепей иммуноглобулинов каппа/лямбда в сыворотке.

#### D. Пути введения

Введение фармацевтической композиции (например, любой из иллюстративных фармацевтических композиций, описанных, в настоящем документе, включающих любое из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе), может быть парентеральным. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции (например, любой из иллюстративных фармацевтических композиций, описанных, в настоящем документе, включающих любое из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе), может быть внутривенным, подкожным, внутриартериальным, внутричерепным, интратекальным, внутрибрюшинным или внутримышечным. Введение также может быть локализованным непосредственно в опухоли. Введение в системный кровоток осуществляют путем внутривенного или подкожного введения. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции (например, любой из иллюстративных фармацевтических композиций, описанных, в настоящем документе, включающих любое из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе), является системным. В некоторых вариантах осуществления системное введение фармацевтической композиции (например, любой из иллюстративных фармацевтических композиций, описанных, в настоящем документе, включающих любое из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе), является внутривенным введением.

Внутривенное введение могут проводить, например, путем степенчатой инфузии или однократной болюсной инъекции. В некоторых вариантах осуществления ступенчатую инфузию проводят при использовании скорости введения лекарственного средства от





мг/час, от приблизительно 200 мг/час до приблизительно 250 мг/час, от приблизительно 250 мг/час до приблизительно 500 мг/час, от приблизительно 250 мг/час до приблизительно 450 мг/час, от приблизительно 250 мг/час до приблизительно 400 мг/час, от приблизительно 250 мг/час до приблизительно 350 мг/час, от приблизительно 250 мг/час до приблизительно 300 мг/час, от приблизительно 300 мг/час до приблизительно 500 мг/час, от приблизительно 300 мг/час до приблизительно 450 мг/час, от приблизительно 300 мг/час до приблизительно 400 мг/час, от приблизительно 300 мг/час до приблизительно 350 мг/час, от приблизительно 350 мг/час до приблизительно 500 мг/час, от приблизительно 350 мг/час до приблизительно 450 мг/час, от приблизительно 350 мг/час до приблизительно 400 мг/час, от приблизительно 400 мг/час до приблизительно 500 мг/час, от приблизительно 400 мг/час до приблизительно 450 мг/час или от приблизительно 450 мг/час до приблизительно 500 мг/час).

В некоторых вариантах осуществления скорость ступенчатой инфузии увеличивают приблизительно каждые 10 минут. В некоторых вариантах осуществления скорость ступенчатой инфузии увеличивают приблизительно каждые 20 минут. В некоторых вариантах осуществления скорость ступенчатой инфузии увеличивают приблизительно каждые 30 минут. В некоторых вариантах осуществления скорость ступенчатой инфузии увеличивают приблизительно каждые 40 минут. В некоторых вариантах осуществления скорость ступенчатой инфузии увеличивают приблизительно каждые 50 минут. В некоторых вариантах осуществления скорость ступенчатой инфузии увеличивают приблизительно каждые 60 минут. В некоторых вариантах осуществления во время ступенчатой инфузии скорость инфузии увеличивают не больше чем приблизительно в два раза, приблизительно каждые 30 минут.

#### Е. Фармакокинетические эффекты

В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, с применением какого-либо из способов, описанных в настоящем документе, приводит к концентрации антитела или его антигенсвязывающего фрагмента в равновесном состоянии в сыворотке субъекта, которая позволяет связывать по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% ВСМА, экспрессируемого на поверхности опухолевых клеток у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент вводят в такой дозе и при скорости инфузии, что полупериод существования антитела или антигенсвязывающего фрагмента составляет по меньшей мере 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 дней. В других вариантах осуществления полупериод существования составляет по меньшей мере одну неделю, по меньшей мере две недели, по меньшей мере три недели или по меньшей мере четыре недели.

Некоторые варианты осуществления этих способов приводят к концентрации антитела или его антигенсвязывающего фрагмента в равновесном состоянии в сыворотке



























месяцев, от приблизительно 9,0 месяцев до приблизительно 10,0 месяцев, от приблизительно 9,0 месяцев до приблизительно 9,5 месяцев, от приблизительно 9,5 месяцев до приблизительно 1 года, от приблизительно 9,5 месяцев до приблизительно 11,5 месяцев, от приблизительно 9,5 месяцев до приблизительно 11,0 месяцев, от приблизительно 9,5 месяцев до приблизительно 10,5 месяцев, от приблизительно 9,5 месяцев до приблизительно 10,0 месяцев, от приблизительно 10,0 месяцев до приблизительно 1 года, от приблизительно 10,0 месяцев до приблизительно 11,5 месяцев, от приблизительно 10,0 месяцев до приблизительно 11,0 месяцев, от приблизительно 10,0 месяцев до приблизительно 10,5 месяцев, от приблизительно 10,5 месяцев до приблизительно 1 года, от приблизительно 10,5 месяцев до приблизительно 11,5 месяцев, от приблизительно 10,5 месяцев до приблизительно 11,0 месяцев, от приблизительно 11,0 месяцев до приблизительно 1 года, от приблизительно 11,0 месяцев до приблизительно 11,5 месяцев или от приблизительно 11,5 месяцев до приблизительно 1 года) после введения первой дозы антитела или антигенсвязывающего фрагмента субъекту).

Некоторые варианты осуществления этих способов приводят к концентрации свободной легкой цепи (FLC) в равновесном состоянии в сыворотке субъекта меньше чем приблизительно 50 мг/дл, меньше чем приблизительно 45 мг/дл, меньше чем приблизительно 40 мг/дл, меньше чем приблизительно 35 мг/дл, меньше чем приблизительно 30 мг/дл, меньше чем приблизительно 25 мг/дл, меньше чем приблизительно 20 мг/дл, меньше чем приблизительно 18 мг/дл, меньше чем приблизительно 16 мг/дл, меньше чем приблизительно 14 мг/дл, меньше чем приблизительно 12 мг/дл, меньше чем приблизительно 10 мг/дл, меньше чем приблизительно 8 мг/дл, меньше чем приблизительно 6 мг/дл, меньше чем приблизительно 4 мг/дл, меньше чем приблизительно 2 мг/дл или меньше чем приблизительно 1 мг/дл (например, в течение от приблизительно 6 часов до приблизительно одного года или любого из поддиапазонов в указанном диапазоне, после введения первой дозы антитела или антигенсвязывающего фрагмента субъекту).

Некоторые варианты осуществления этих способов приводят к концентрации свободной легкой цепи (FLC) в равновесном состоянии в сыворотке субъекта от приблизительно 0,1 мг/дл до приблизительно 50 мг/дл (например, от приблизительно 0,1 мг/дл до приблизительно 48 мг/дл, от приблизительно 0,1 мг/дл до приблизительно 45 мг/дл, от приблизительно 0,1 мг/дл до приблизительно 40 мг/дл, от приблизительно 0,1 мг/дл до приблизительно 35 мг/дл, от приблизительно 0,1 мг/дл до приблизительно 30 мг/дл, от приблизительно 0,1 мг/дл до приблизительно 25 мг/дл, от приблизительно 0,1 мг/дл до приблизительно 20 мг/дл, от приблизительно 0,1 мг/дл до приблизительно 18 мг/дл, от приблизительно 0,1 мг/дл до приблизительно 16 мг/дл, от приблизительно 0,1 мг/дл до приблизительно 14 мг/дл, от приблизительно 0,1 мг/дл до приблизительно 12 мг/дл, от приблизительно 0,1 мг/дл до приблизительно 10 мг/дл, от приблизительно 0,1 мг/дл до приблизительно 8 мг/дл, от приблизительно 0,1 мг/дл до приблизительно 6 мг/дл, от приблизительно 0,1 мг/дл до приблизительно 4 мг/дл, от приблизительно 0,1 мг/дл до







приблизительно 48 мг/дл, от приблизительно 30 мг/дл до приблизительно 45 мг/дл, от приблизительно 30 мг/дл до приблизительно 40 мг/дл, от приблизительно 30 мг/дл до приблизительно 35 мг/дл, от приблизительно 35 мг/дл до приблизительно 50 мг/дл, от приблизительно 35 мг/дл до приблизительно 48 мг/дл, от приблизительно 35 мг/дл до приблизительно 45 мг/дл, от приблизительно 35 мг/дл до приблизительно 40 мг/дл, от приблизительно 40 мг/дл до приблизительно 50 мг/дл, от приблизительно 40 мг/дл до приблизительно 48 мг/дл, от приблизительно 40 мг/дл до приблизительно 45 мг/дл, от приблизительно 45 мг/дл до приблизительно 50 мг/дл, от приблизительно 45 мг/дл до приблизительно 48 мг/дл или от приблизительно 48 мг/дл до приблизительно 50 мг/дл) (например, в течение от приблизительно 6 часов до приблизительно одного года или любого из поддиапазонов в указанном диапазоне после введения первой дозы антитела или антигенсвязывающего фрагмента субъекту).

#### Г. Комбинированная терапия

Способы лечения, описанные в настоящем документе, можно комбинировать с другими видами лечения или применением других терапий, таких как химиотерапия, лучевая терапия, лечение стволовыми клетками, хирургическое вмешательство и другие виды лечения, эффективные против множественной миеломы (ММ). Полезные классы других средств, которые можно вводить с любой из фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе (например, включающих любые антитела или антигенсвязывающие фрагменты, описанные в настоящем документе), включают, например, антитела к другим рецепторам, экспрессируемым на раковых клетках, антитубулиновые средства (например, ауристатины), средства, связывающие малую бороздку ДНК (например, производные PBD), ингибиторы репликации ДНК, алкилирующие средства (например, комплексы платины, такие как цисплатин, моно(платина), бис(платина), трехъядерные комплексы платины и карбоплатин), антрациклины, антибиотики, антифолаты, антиметаболиты, химиотерапевтические сенсibilizаторы, дуокармицины, этопозиды, фторированные пиримидины, ионофоры, лекситропсины, нитрозомочевины, платинолы, соединения-предшественники, пуриновые антиметаболиты, пуромицины, радиосенсibilizаторы, стероиды, таксаны, ингибиторы топоизомеразы, алкалоиды барвинка и т.п.

В некоторых вариантах осуществления антитело против ВСМА или его антигенсвязывающий фрагмент (например, SEA-BCMA) комбинируют с применением одного или больше терапевтических средств, выбранных из дексаметазона, средства IMiD (например, помалидомида), антитела против CD38 или его антигенсвязывающего фрагмента (например, даратумумаба) и/или ингибитора гамма-секретазы.

В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят одну или больше доз антитела против ВСМА или его антигенсвязывающего фрагмента, как описано в настоящем документе (например, SEA-BCMA), и одну или больше доз дексаметазона.

В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят одну или больше доз антитела против ВСМА или его антигенсвязывающего фрагмента, как описано в настоящем





фрагмента (например, даратумумаба) и одну или больше доз ингибитора гамма-секретазы.

В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят одну или больше доз антитела против ВСМА или его антигенсвязывающего фрагмента, как описано в настоящем документе (например, SEA-ВСМА), одну или больше доз IMiD средства (например, помалидомида) и одну или больше доз ингибитора гамма-секретазы.

В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят одну или больше доз антитела против ВСМА или его антигенсвязывающего фрагмента, как описано в настоящем документе (например, SEA-ВСМА) и одну или больше доз антитела против CD38 или его антигенсвязывающего фрагмента (например, даратумумаба).

В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят одну или больше доз антитела против ВСМА или его антигенсвязывающего фрагмента, как описано в настоящем документе (например, SEA-ВСМА), одну или больше доз антитела против CD38 или его антигенсвязывающего фрагмента (например, даратумумаба) и одну или больше доз ингибитора гамма-секретазы.

В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят одну или больше доз антитела против ВСМА или его антигенсвязывающего фрагмента, как описано в настоящем документе (например, SEA-ВСМА) и одну или больше доз ингибитора гамма-секретазы.

Комбинация этих терапевтических средств представлена в приведенной ниже таблице.

**Таблица 1.**

SEA-ВСМА	Дексаметазон	IMiD (помалидомид)	Антитело против CD38 или его антигенсвязывающий фрагмент	GSI
X	X			
X	X	X		
X	X	X	X	
X	X	X	X	X
X	X		X	
X	X		X	X
X	X			X
X		X		
X		X	X	
X		X	X	X
X		X		X
X			X	
X			X	X
X				X

В некоторых вариантах осуществления антитело против ВСМА или его

антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем документе (например, SEA-BCMA), в этой комбинированной терапии могут вводить субъекту один раз в две недели.

В некоторых вариантах осуществления антитело против BCMA или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем документе (например, SEA-BCMA), в этой комбинированной терапии могут вводить субъекту один раз в неделю в течение первых 8 недель, а затем один раз в две недели. Например, антитело против BCMA или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем документе (например, SEA-BCMA), могут вводить субъекту один раз в неделю в течение двух 28-дневных курсов, а затем один раз в две недели в следующих 28-дневных курсах.

*(i) Комбинированная терапия с дексаметазоном*

В некоторых вариантах осуществления способы лечения, описанные в настоящем документе, комбинируют с применением дексаметазона. В некоторых вариантах осуществления одну или больше доз от приблизительно 5 мг до приблизительно 200 мг (например, от приблизительно 5 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 5 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 5 мг до приблизительно 90 мг, от приблизительно 5 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 5 мг до приблизительно 70 мг, от приблизительно 5 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 5 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 5 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 5 мг до приблизительно 30 мг, от приблизительно 5 мг до приблизительно 20 мг; приблизительно 10 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 90 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 70 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 30 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 20 мг; приблизительно 20 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 90 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 70 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 40 мг) дексаметазона независимо вводят субъекту в комбинации с фармацевтическими композициями, описанными в настоящем документе (например, включающими любое из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе). В некоторых вариантах осуществления одну или больше доз приблизительно 40 мг дексаметазона независимо вводят субъекту в комбинации с фармацевтическими композициями, описанными в настоящем документе (например, включающими любое из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе). В некоторых вариантах осуществления одну или больше доз

приблизительно 20 мг дексаметазона независимо вводят субъекту в комбинации с фармацевтическими композициями, описанными в настоящем документе (например, включающими любое из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе).

В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят субъекту в комбинации с каждой дозой фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе (например, включающих любое из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе).

В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят субъекту от приблизительно 10 минут до приблизительно 5 часов (например, от приблизительно 5 минут до приблизительно 4,5 часов, от приблизительно 5 минут до приблизительно 4 часов, от приблизительно 5 минут до приблизительно 3,5 часов, от приблизительно 5 минут до приблизительно 3 часов, от приблизительно 5 минут до приблизительно 2,5 часов, от приблизительно 5 минут до приблизительно 2 часов, от приблизительно 5 минут до приблизительно 1,5 часов, от приблизительно 5 минут до приблизительно 1 часа, от приблизительно 5 минут до приблизительно 45 минут, от приблизительно 5 минут до приблизительно 40 минут, от приблизительно 5 минут до приблизительно 35 минут, от приблизительно 5 минут до приблизительно 30 минут, от приблизительно 5 минут до приблизительно 25 минут, от приблизительно 5 минут до приблизительно 20 минут, от приблизительно 5 минут до приблизительно 15 минут, от приблизительно 5 минут до приблизительно 10 минут, от приблизительно 30 минут до приблизительно 5 часов, от приблизительно 30 минут до приблизительно 4,5 часов, от приблизительно 30 минут до приблизительно 4 часов, от приблизительно 30 минут до приблизительно 3,5 часов, от приблизительно 30 минут до приблизительно 3 часов, от приблизительно 30 минут до приблизительно 2,5 часов, от приблизительно 30 минут до приблизительно 2 часов, от приблизительно 30 минут до приблизительно 1,5 часов, от приблизительно 30 минут до приблизительно 1 часа, от приблизительно 30 минут до приблизительно 45 минут, от приблизительно 1 часа до приблизительно 5 часов, от приблизительно 1 часа до приблизительно 4,5 часов, от приблизительно 1 часа до приблизительно 4 часов, от приблизительно 1 часа до приблизительно 3,5 часов, от приблизительно 1 часа до приблизительно 3 часов, от приблизительно 1 часа до приблизительно 2,5 часов, от приблизительно 1 часа до приблизительно 2 часов, от приблизительно 1 часа до приблизительно 1,5 часов) до введения каждой дозы фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе (например, включающей любое из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе).

В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят субъекту через от приблизительно 10 минут до приблизительно 5 часов (например, от приблизительно 5 минут до приблизительно 4,5 часов, от приблизительно 5 минут до приблизительно 4 часов, от приблизительно 5 минут до приблизительно 3,5 часов, от приблизительно 5 минут до приблизительно 3 часов, от приблизительно 5 минут до приблизительно 2,5 часов, от

приблизительно 5 минут до приблизительно 2 часов, от приблизительно 5 минут до приблизительно 1,5 часов, от приблизительно 5 минут до приблизительно 1 часа, от приблизительно 5 минут до приблизительно 45 минут, от приблизительно 5 минут до приблизительно 40 минут, от приблизительно 5 минут до приблизительно 35 минут, от приблизительно 5 минут до приблизительно 30 минут, от приблизительно 5 минут до приблизительно 25 минут, от приблизительно 5 минут до приблизительно 20 минут, от приблизительно 5 минут до приблизительно 15 минут, от приблизительно 5 минут до приблизительно 10 минут, от приблизительно 30 минут до приблизительно 5 часов, от приблизительно 30 минут до приблизительно 4,5 часов, от приблизительно 30 минут до приблизительно 4 часов, от приблизительно 30 минут до приблизительно 3,5 часов, от приблизительно 30 минут до приблизительно 3 часов, от приблизительно 30 минут до приблизительно 2,5 часов, от приблизительно 30 минут до приблизительно 2 часов, от приблизительно 30 минут до приблизительно 1,5 часов, от приблизительно 30 минут до приблизительно 1 часа, от приблизительно 30 минут до приблизительно 45 минут, от приблизительно 1 часа до приблизительно 5 часов, от приблизительно 1 часа до приблизительно 4,5 часов, от приблизительно 1 часа до приблизительно 4 часов, от приблизительно 1 часа до приблизительно 3,5 часов, от приблизительно 1 часа до приблизительно 3 часов, от приблизительно 1 часа до приблизительно 2,5 часов, от приблизительно 1 часа до приблизительно 2 часов, от приблизительно 1 часа до приблизительно 1,5 часов) после введения каждой дозы фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе (например, включающей любое из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе).

В некоторых вариантах осуществления дозу приблизительно 40 мг дексаметазона вводят субъекту приблизительно 1 до приблизительно 3 часов до каждой дозы фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе (например, включающей любое из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе).

*(ii) Комбинированная терапия IMiD средствами*

Иммуномодулирующие имидные средства (IMiD) представляют собой иммуномодулирующие средства, содержащие "имидную" группу. Примеры IMiD включают, без ограничения перечисленными, леналидомид, помалидомид, талидомид и ибердомид (CC-220, Celgene). Средства IMiD могут усиливать экспансию и активность NK-клеток и повышать антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC) в комбинации с моноклональными антителами.

В некоторых вариантах осуществления способы лечения, описанные в настоящем документе, комбинируют с применением IMiD (например, помалидомида). В некоторых вариантах осуществления, одну или больше доз от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 50 мг (например, от приблизительно 1 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 30 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 20 мг, от приблизительно 1 мг до

приблизительно 10 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 5 мг, от приблизительно 2 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 2 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 2 мг до приблизительно 30 мг, от приблизительно 2 мг до приблизительно 20 мг, от приблизительно 2 мг до приблизительно 10 мг, от приблизительно 2 мг до приблизительно 5 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 30 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 20 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 10 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 5 мг, от приблизительно 4 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 4 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 4 мг до приблизительно 30 мг, от приблизительно 4 мг до приблизительно 20 мг, от приблизительно 4 мг до приблизительно 10 мг, от приблизительно 4 мг до приблизительно 5 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 4 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 6 мг, от приблизительно 2 мг до приблизительно 6 мг или от приблизительно 3 мг до приблизительно 6 мг) IMiD (например, помалидомида) независимо вводят субъекту в комбинации с фармацевтическими композициями, описанными в настоящем документе (например, включающими любое из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе). В некоторых вариантах осуществления одну или больше доз приблизительно 4 мг IMiD (например, помалидомид) независимо вводят (например, перорально вводят) субъекту в комбинации с фармацевтическими композициями, описанными в настоящем документе (например, антител против ВСМА или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе).

В некоторых вариантах осуществления IMiD (например, помалидомид) вводят субъекту в комбинации с каждой дозой фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе (например, включающих любое из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе). В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят одну или больше доз антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе, одну или больше доз дексаметазона и одну или больше доз IMiD (например, помалидомида).

В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят IMiD (например, помалидомид) с частотой от приблизительно одного раза в день до приблизительно одного раза в неделю (например, приблизительно один раз в день, приблизительно один раз в два дня, приблизительно один раз в три дня, приблизительно один раз в четыре дня, приблизительно один раз в пять дней, приблизительно один раз в шесть дней или приблизительно один раз в неделю). В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят IMiD (например, помалидомид) в дни 1-21 в течение повторных 28-дневных курсов.

В некоторых вариантах осуществления IMiD (например, помалидомид) вводят субъекту в течение от приблизительно 10 минут до приблизительно 5 часов (например, от приблизительно 5 минут до приблизительно 4,5 часов, от приблизительно 5 минут до приблизительно 4 часов, от приблизительно 5 минут до приблизительно 3,5 часов, от

приблизительно 5 минут до приблизительно 3 часов, от приблизительно 5 минут до приблизительно 2,5 часов, от приблизительно 5 минут до приблизительно 2 часов, от приблизительно 5 минут до приблизительно 1,5 часов, от приблизительно 5 минут до приблизительно 1 часа, от приблизительно 5 минут до приблизительно 45 минут, от приблизительно 5 минут до приблизительно 40 минут, от приблизительно 5 минут до приблизительно 35 минут, от приблизительно 5 минут до приблизительно 30 минут, от приблизительно 5 минут до приблизительно 25 минут, от приблизительно 5 минут до приблизительно 20 минут, от приблизительно 5 минут до приблизительно 15 минут, от приблизительно 5 минут до приблизительно 10 минут, от приблизительно 30 минут до приблизительно 5 часов, от приблизительно 30 минут до приблизительно 4,5 часов, от приблизительно 30 минут до приблизительно 4 часов, от приблизительно 30 минут до приблизительно 3,5 часов, от приблизительно 30 минут до приблизительно 3 часов, от приблизительно 30 минут до приблизительно 2,5 часов, от приблизительно 30 минут до приблизительно 2 часов, от приблизительно 30 минут до приблизительно 1,5 часов, от приблизительно 30 минут до приблизительно 1 часа, от приблизительно 30 минут до приблизительно 45 минут, от приблизительно 1 часа до приблизительно 5 часов, от приблизительно 1 часа до приблизительно 4,5 часов, от приблизительно 1 часа до приблизительно 4 часов, от приблизительно 1 часа до приблизительно 3,5 часов, от приблизительно 1 часа до приблизительно 3 часов, от приблизительно 1 часа до приблизительно 2,5 часов, от приблизительно 1 часа до приблизительно 2 часов, от приблизительно 1 часа до приблизительно 1,5 часов) до введения каждой дозы фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе (например, включающей любое из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе). В некоторых вариантах осуществления IMiD (например, помалидомид) вводят субъекту в течение от приблизительно 1 часа до приблизительно 3 часов до введения антитела против ВСМА или его антигенсвязывающего фрагмента, как описано в настоящем документе.

*(iii) Комбинированная терапия с антителом против CD38*

CD38, также известный как гидролаза циклической АДФ-рибозы, представляет собой гликопротеин, который экспрессируется на поверхности многих иммунных клеток, в том числе CD4+, CD8+, В-лимфоцитов и NK-клеток. В клетках множественной миеломы CD38 экспрессируется повышенно. Антитело против CD38 или его антигенсвязывающие фрагменты (например, даратумумаб) могут связываться с CD38, что заставляет клетки вызывать апоптоз посредством антителозависимой клеточной цитотоксичности, комплемент-зависимой цитотоксичности, ингибирования митохондриального переноса или антителозависимого клеточного фагоцитоза. Как показано в приведенных ниже примерах, ВСМА терапевтическое средство можно эффективно комбинировать с антителом против CD38 или его антигенсвязывающим фрагментом. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления ВСМА терапевтическое средство (например, антагонистическое антитело против ВСМА, ADC против ВСМА (например, белантамаб мафодотин), Т-клетка с ВСМА-

направленным химерным антигенным рецептором (CAR-T терапия), биспецифичное антитело к ВСМА или ВСМА биспецифичный активатор Т-клеток (BiTE)) комбинируют с антителом против CD38 или его антигенсвязывающим фрагментом. В некоторых вариантах осуществления ВСМА терапевтическое средство представляет собой нефукозилированное антитело к ВСМА, такое как SEA-BCMA антитело, описанное в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления ВСМА терапевтическое средство представляет собой конъюгат антитела-лекарственного средства, например, белантамаб мафодотин (GSK2857916), MEDI2228 или HDP-101. В некоторых вариантах осуществления ВСМ терапевтическое средство представляет собой CAR-T, например, CAR-BCMA (NCI), идекабтаген виклейцел (Bb2121), Bb21217, LCAR-B38M, JNJ-4528, CT053, P-BCMA-101, CART-BCMA (UPenn/Novartis), CT103A, JCARH125, MСARH171, BCMA CAR-T (HRAIN Biotech) или KITE-585. В некоторых вариантах осуществления ВСМА терапевтическое средство представляет собой биспецифичный активатор Т-клеток (BiTE) или триспецифичный активатор Т-клеток (TiTE), например, AMG 420 (Amgen), CC-93269 (Celgene), PF-06863135 (Pfizer), REGN5458 (Regeneron), AMG 701 (Amgen) или TNB383B (TeneoBio). Конкретные примеры таких средств описаны, например, в публикации Yu et al. (2020) *J. Hematology & Oncology* 13:125, которая полностью включена посредством отсылки.

В некоторых вариантах осуществления антитело против CD38 или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой даратумумаб. Даратумумаб описан, например, в патенте США 7,829,693 и US 20170121414A1, которые полностью включены в настоящий документ посредством отсылки. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело против CD38 или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой MOR03087 (MOR202), JNJ-54767414 (HuMax CD38), исатуксимаб SAR650984, Ab79 и т.д. Многие из этих антител против CD38 или их антигенсвязывающих фрагментов описаны, например, в US-10494444B2, WO2020212914A1, Morandi, Fabio, et al. *Frontiers in immunology* 9 (2018): 2722; Lammerts van Bueren, Jeroen, et al. (2014): 3474-3474; Pillai, Rathi N., et al. *JTO Clinical and Research Reports* 2.2 (2021): 100104; и Martin, Thomas, et al. (2015): 509-509; которые полностью включены в настоящий документ посредством отсылки.

В некоторых вариантах осуществления способы лечения, описанные в настоящем документе, комбинируют с применением антитела против CD38 или его антигенсвязывающих фрагментов (например, даратумумаба). В некоторых вариантах осуществления одну или больше доз от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг (например, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг; от приблизительно 4 мг/кг до приблизительно 30 мг/кг; от приблизительно 10 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг; от приблизительно 10 мг/кг до приблизительно 30 мг/кг; от приблизительно 10 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг; или от приблизительно 15 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг) антитела против CD38 или его антигенсвязывающих фрагментов (например, даратумумаба) независимо вводят субъекту в комбинации с фармацевтическими композициями, описанными в настоящем документе (например, включающими антитела против ВСМА



или антигенсвязывающие фрагменты, описанные в настоящем документе). В некоторых вариантах осуществления доза антитела против CD38 или его антигенсвязывающих фрагментов (например, даратумумаба) может составлять меньше 100 мг/кг, меньше 20 мг/кг, меньше 19 мг/кг, меньше 18 мг/кг, меньше 17 мг/кг, меньше 16 мг/кг, меньше 15 мг/кг, меньше 14 мг/кг, меньше 13 мг/кг, меньше 12 мг/кг, меньше 11 мг/кг, меньше 10 мг/кг, меньше 5 мг/кг или меньше 1 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления доза антитела против CD38 или его антигенсвязывающих фрагментов (например, даратумумаба) может составлять больше 10 мг/кг, больше 9 мг/кг, больше 8 мг/кг, больше 7 мг/кг, больше 6 мг/кг, больше 5 мг/кг, больше 4 мг/кг, больше 3 мг/кг, больше 2 мг/кг, больше 1 мг/кг, больше 0,5 мг/кг или больше 0,1 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления доза антитела против CD38 или его антигенсвязывающих фрагментов (например, даратумумаба) может составлять приблизительно 1 мг/кг. Его могут вводить еженедельно, например, в течение приблизительно 5 недель.

В некоторых вариантах осуществления одну или больше доз приблизительно 16 мг/кг даратумумаба независимо вводят (например, перорально вводят) субъекту в комбинации с фармацевтическими композициями, описанными в настоящем документе (например, включающими антитела против ВСМА или антигенсвязывающие фрагменты, описанные в настоящем документе).

В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят комбинацию антитела против ВСМА или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела против CD38 или его антигенсвязывающего фрагмента и дексаметазона. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят комбинацию антитела против ВСМА или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела против CD38 или его антигенсвязывающего фрагмента и IMiD. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят комбинацию антитела против ВСМА или его антигенсвязывающего фрагмента, антитела против CD38 или его антигенсвязывающего фрагмента, дексаметазона и IMiD.

В некоторых вариантах осуществления антитело против CD38 или его антигенсвязывающий фрагмент (например, даратумумаб) вводят субъекту с частотой от приблизительно одного раза в неделю до приблизительно одного раза в четыре недели (например, приблизительно один раз в неделю, приблизительно один раз две недели, приблизительно один раз три недели или приблизительно один раз четыре недели). В некоторых вариантах осуществления антитело против CD38 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в день 1, день 8, день 15 и день 22 в течение 28-дневных курсов.

В некоторых вариантах осуществления антитело против CD38 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту с частотой приблизительно один раз в неделю во время первой фазы. В некоторых вариантах осуществления первая фаза составляет от приблизительно 2 недель до приблизительно 20 недель (например, от приблизительно 2 недель до приблизительно 10 недель, от приблизительно 4 недель до приблизительно 20 недель, от приблизительно 4 недель до приблизительно 10 недель, от приблизительно 6 недель до приблизительно 20 недель, от приблизительно 6 недель до

приблизительно 10 недель или от приблизительно 7 недель до приблизительно 9 недель). В некоторых вариантах осуществления первая фаза составляет приблизительно или по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 недель.

В некоторых вариантах осуществления антитело против CD38 или его антигенсвязывающий фрагмент необязательно вводят субъекту с частотой от приблизительно одного раза в две недели до приблизительно одного раза в три недели во время второй фазы. В некоторых вариантах осуществления вторая фаза составляет от приблизительно 2 недель до приблизительно 24 недель (например, приблизительно 5 недель до приблизительно 20 недель, от приблизительно 10 недель до приблизительно 20 недель, от приблизительно 15 недель до приблизительно 20 недель или от приблизительно 15 недель до приблизительно 16 недель). В некоторых вариантах осуществления вторая фаза составляет приблизительно или по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 недель.

В некоторых вариантах осуществления антитело против CD38 или его антигенсвязывающий фрагмент необязательно вводят субъекту с частотой от приблизительно одного раза в четыре недели во время третьей фазы. В некоторых вариантах осуществления третья фаза составляет от приблизительно 2 недель до приблизительно 30 недель (например, от приблизительно 2 недель до приблизительно 10 недель, от приблизительно 4 недель до приблизительно 20 недель, от приблизительно 4 недель до приблизительно 10 недель, от приблизительно 6 недель до приблизительно 20 недель, от приблизительно 6 недель до приблизительно 10 недель или от приблизительно 7 недель до приблизительно 9 недель). В некоторых вариантах осуществления третья фаза составляет приблизительно или по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25 или 30 недель. В некоторых вариантах осуществления антитело против CD38 или антигенсвязывающий фрагмент постоянно вводят субъекту до полного излечения заболевания, или пока субъект не перестает отвечать на лечение.

В некоторых вариантах осуществления антитело против CD38 или антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту с частотой один раз в неделю с недель 1-8, с частотой один раз в две недели с недель 9-24, а затем с частотой один раз в четыре недели с недели 25 и далее до прогрессирования заболевания.

В некоторых вариантах осуществления антитело против CD38 или антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту с частотой один раз в неделю с недель 1-9, с частотой один раз в три недели с недель 10-24, а затем с частотой один раз в четыре недели с недели 25 и далее до прогрессирования заболевания.

*(iv) Комбинированная терапия с ингибитором гамма-секретазы*

BCMA может отщепляться с поверхности опухолевых клеток под действием повсеместно распространенного комплекса  $\gamma$ -секретазы (GS). Отщепление снижает плотность BCMA на опухолевых клетках для распознавания антителом против BCMA и высвобождает растворимый фрагмент BCMA (sBCMA), способный препятствовать связыванию антитела против BCMA с BCMA на поверхности опухолевых клеток.

Ингибиторы гамма-секретазы (GSI) могут блокировать отщепление BCMA и, таким образом, увеличивать плотность мишеней BCMA на поверхности клеток и снижать количество sBCMA в плазме. Кроме того, GSI могут усиливать сигнализацию BCMA NF-κB.

Комбинация антитела против BCMA или его антигенсвязывающего фрагмента с GSI может повышать эффективность антитела против BCMA или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления GSI представляет собой Семагестат (LY450139), RO4929097, МК-0752, Авагестат (BMS-708163), Нирогестат (PF-03084014), Кренигестат (LY3039478), BMS-906024, DAPT (GSI-IX), дибензазепин (YO-01027), LY411575, L-685,458, NGP 555, MDL-28170 или Итанапрацед (CHF 5074).

В некоторых вариантах осуществления GSI вводят субъекту в комбинации с каждой дозой фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе (например, включающих любое из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе). В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят одну или больше доз GSI.

В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят комбинацию антитела против BCMA или его антигенсвязывающего фрагмента и GSI. В некоторых вариантах осуществления субъекту дополнительно вводят дексаметазон, антитело против CD38 или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в настоящем документе, и/или IMiD.

Кроме того, ингибирование гамма-секретазы может вызвать усиление сигнализации NF-κB, что может приводить к нежелательным эффектам. Антитело против BCMA или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в настоящем документе (например, SEA-BCMA), могут частично ингибировать усиленную сигнализацию NF-κB, обеспечивая дополнительное ингибирование роста опухоли и/или контроль прогрессирования миеломы.

В некоторых вариантах осуществления GSI вводят субъекту в течение от приблизительно 10 минут до приблизительно 5 часов (например, от приблизительно 5 минут до приблизительно 4,5 часов, от приблизительно 5 минут до приблизительно 4 часов, от приблизительно 5 минут до приблизительно 3,5 часов, от приблизительно 5 минут до приблизительно 3 часов, от приблизительно 5 минут до приблизительно 2,5 часов, от приблизительно 5 минут до приблизительно 2 часов, от приблизительно 5 минут до приблизительно 1,5 часов, от приблизительно 5 минут до приблизительно 1 часа, от приблизительно 5 минут до приблизительно 45 минут, от приблизительно 5 минут до приблизительно 40 минут, от приблизительно 5 минут до приблизительно 35 минут, от приблизительно 5 минут до приблизительно 30 минут, от приблизительно 5 минут до приблизительно 25 минут, от приблизительно 5 минут до приблизительно 20 минут, от приблизительно 5 минут до приблизительно 15 минут, от приблизительно 5 минут до приблизительно 10 минут, от приблизительно 30 минут до приблизительно 5 часов, от приблизительно 30 минут до приблизительно 4,5 часов, от приблизительно 30 минут до приблизительно 4 часов, от приблизительно 30 минут до приблизительно 3,5 часов, от приблизительно 30 минут до приблизительно 3 часов, от приблизительно 30 минут до

приблизительно 2,5 часов, от приблизительно 30 минут до приблизительно 2 часов, от приблизительно 30 минут до приблизительно 1,5 часов, от приблизительно 30 минут до приблизительно 1 часа, от приблизительно 30 минут до приблизительно 45 минут, от приблизительно 1 часа до приблизительно 5 часов, от приблизительно 1 часа до приблизительно 4,5 часов, от приблизительно 1 часа до приблизительно 4 часов, от приблизительно 1 часа до приблизительно 3,5 часов, от приблизительно 1 часа до приблизительно 3 часов, от приблизительно 1 часа до приблизительно 2,5 часов, от приблизительно 1 часа до приблизительно 2 часов, от приблизительно 1 часа до приблизительно 1,5 часов) до или после введения каждой дозы фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе (например, включающей любое из антител против ВСМА или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе).

#### Г. Терапевтические эффекты

Терапевтические эффекты способов, описанных в настоящем документе, можно оценивать по уровням экспрессии одного или более биомаркеров в образце пациента. Примеры оценок биомаркеров включают тестирование уровней свободных легких цепей в сыворотке и тесты электрофореза модифицированного белка сыворотки (SPEP), иммунофенотипирование периферической крови, такое как проточно-цитометрические измерения, включающие, без ограничения, анализ показателей НК-клеток, моноцитов, Т-клеток и В-клеток, оценку уровней циркулирующего растворимого ВСМА (sBCMA), индуцирующего пролиферацию лиганда (APRIL) и фактора активации В-клеток (BAFF), ретроспективный анализ клеточных и циркулирующих биомаркеров, исследование опухолевой ткани, иммунотипирование костного мозга, исходные показатели и связанные с лечением изменения профилей экспрессии генов в опухоли и ее микроокружении, оцениваемые с помощью секвенирования РНК в опухолевых и неопухолевых клетках, а также оценку уровней растворимой мишени, лигандов и/или цитокинов/хемокинов в плазматических клетках костного мозга.

Терапевтические эффекты, достигаемые способами, описанными в настоящем документе, также могут включать, например, уменьшение тяжести симптомов заболевания, увеличение частоты и продолжительности бессимптомных периодов заболевания, увеличение продолжительности жизни, ремиссию заболевания или предотвращение ухудшения состояния или инвалидности в связи с болезнью. Например, при лечении множественной миеломы, агрессивной и/или резистентной к лекарственным средствам, и/или рефрактерной множественной миеломы способы, описанные в настоящем документе, ингибируют рост клеток или рост опухоли по меньшей мере приблизительно на 20%, 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% или по меньшей мере приблизительно на 95% по сравнению с не получавшими лечение субъектами или субъектами, получающими другое лечение. Кроме того, способы, описанные в настоящем документе, могут приводить, по

меньшей мере, к стабильному заболеванию, частичному ответу или полному ответу в соответствии с критериями ответа опухоли ВОЗ или RECIST (*Natl. Cancer. Inst.* 91:523-8, 1999; и *Cancer* 47:207-14, 1981). В некоторых вариантах осуществления эффект лечения определяют на основе объективного ответа, процента объективных ответов, полного ответа, процента полных ответов, длительности ответа, длительности полного ответа, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

Способы, описанные в настоящем документе, могут уменьшить размер опухоли или опухолевую нагрузку, или иным образом облегчить симптомы у субъекта, или иным образом поддержать частичную или полную стабилизацию заболевания и/или частичный или полный ответ, как определено выше.

Лечение с применением любой из фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе (например, включающих любое из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе), необязательно в комбинации с любым из других терапевтических средств или терапий, описанных в настоящем документе, может увеличить медианную выживаемость без прогрессирования или общее время выживаемости онкобольных, особенно в случае рецидивирующей или рефрактерной формы, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере 95% по сравнению с таким же лечением (например, химиотерапией), но без введения какой-либо из фармацевтических композиций, включающих любое из антител против ВСМА или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе. Дополнительно или в качестве альтернативы лечение (например, стандартная химиотерапия), включающее введение любой из фармацевтических композиций, включающих любое из антител против ВСМА или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе, может повышать процент полных ответов, процент частичных ответов или процент объективных (полных+частичных) ответов у пациентов с опухолями по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 95% по сравнению с таким же лечением (например, химиотерапией), но без введения какой-либо из фармацевтических композиций, включающих любое из антител против ВСМА или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе.

Как правило, в клиническом исследовании (например, в исследовании фазы II, фазы II/III или фазы III) вышеуказанное увеличение медианной выживаемости без прогрессирования и/или процента ответов у пациентов, получавших стандартную терапию в комбинации с любой из фармацевтических композиций, включающих любое из антител против ВСМА или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе, по сравнению с контрольной группой пациентов, получающих только стандартную терапию (или плюс плацебо), является статистически значимым, например, на уровне  $p=0,05$ ,  $0,01$  или  $0,001$ . Процент полных и частичных ответов определяют в соответствии с

объективными критериями, обычно используемыми в клинических исследованиях рака, например, как указано или принято Национальным институтом онкологии и/или Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов.

Считается, что пациент имеет объективный ответ (OR), если в соответствии с едиными критериями ответа IMWG 2016 года он достигает строгого полного ответа (sCR), полного ответа (CR), очень хорошего частичного ответа (VGPR) или частичного ответа (PR). Процент объективных ответов (ORR) определяется как доля пациентов с OR по мнению исследователя. Пациенты, ответ заболевания у которых нельзя оценить в соответствии с едиными критериями ответа IMWG 2016, оцениваются как не поддающиеся оценке для вычисления ORR. Пациенты, которые не имеют оценку ответа в исходном состоянии, или их ответ не подлежит оценке в соответствии с критериями IMWG, считаются не отвечающими на лечение при расчете ORR. Объективный ответ (OR) можно оценивать с помощью визуализации, лабораторного исследования или физических методов диагностики; или SD и клиническое улучшение симптомов, связанных с заболеванием, по оценке исследователя.

В одном варианте осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, процент объективных ответов (ORR) составляет по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% после введения антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе.

Считается, что пациент имеет полный ответ (CR), если согласно единым критериям ответа IMWG 2016 он достигает sCR или CR. Процент CR определяется как доля пациентов с CR по оценке исследователя. Пациенты, ответ заболевания у которых нельзя оценить в соответствии с едиными критериями ответа IMWG, оцениваются как не поддающиеся оценке для вычисления процента полных ответов.

В одном варианте осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, процент полных ответов (CRR) составляет по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% после введения антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе.

Длительность OR определяется как время от первой регистрации OR (sCR, CR, VGPR или PR) до первой регистрации прогрессирования заболевания или до смерти по

любой причине, в зависимости от того, что наступит раньше. Прогрессирование заболевания включает объективные подтверждения прогрессирования опухоли (основанные на исследованиях сыворотки, мочи или костного мозга) и/или клинического прогрессирования по оценке исследователя. Длительность ответа вычисляют только для подгруппы пациентов, достигших sCR, CR, VGPR или PR.

В одном варианте осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, длительность объективного ответа или длительность полного ответа на лечение составляет по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет.

Выживаемость без прогрессирования (PFS) определяется как время от начала лечения до первого лабораторно-инструментального подтверждения прогрессирования заболевания или до смерти по любой причине, в зависимости от того, что наступит раньше. Прогрессирование заболевания включает объективное подтверждение прогрессирования опухоли (основанное на исследовании сыворотки, мочи или костного мозга) и/или клинического прогрессирования по оценке исследователя. PFS цензурируют по дате последней оценки заболевания, подтверждающей отсутствие прогрессирующего заболевания (PD), у пациентов, не имеющих прогрессирования заболевания и все еще продолжающих участие в исследовании на момент анализа или исключенных из исследования до лабораторно-инструментального подтверждения прогрессирования опухоли. Пациенты, которые начали новое противоопухолевое лечение до лабораторно-инструментального подтверждения болезни Паркинсона, будут подвергаться цензурированию при последней оценке заболевания до начала нового лечения. У пациентов, не имеющих оценку ответа опухоли после получения первой дозы, время их события цензурируют в день 1.

В одном варианте осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно

два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет.

Общую выживаемость (OS) определяют как время от начала любого лечения в исследовании до даты наступления смерти по любой причине. В частности:

OS=дата смерти - дата получения первой дозы любого лечения в исследовании+1.

В одном варианте осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет.

#### Н. Примеры монотерапии и комбинированной терапии

В некоторых вариантах осуществления субъект получает монотерапию один раз в две недели (раз в 2 недели) согласно стандартной схеме применения. В некоторых стандартных методах монотерапии каждая доза содержит 800 мг антитела против ВСМА или антигенсвязывающего фрагмента, описанного в настоящем документе. В другом стандартном методе монотерапии каждая доза, вводимая субъекту, содержит 1600 мг антитела против ВСМА или антигенсвязывающего фрагмента, описанного в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, проводят интенсивную монотерапию. В некоторых вариантах осуществления интенсивная монотерапия включает еженедельное введение индукционной дозы (раз в неделю) любого из антител против ВСМА или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе, с введением 8 доз во время первых 2 курсов терапии (т.е. Курса 1 и Курса 2). Предполагая, что пациент не испытывает подтвержденное прогрессирование заболевания, субъекту вводят любое из антител против ВСМА или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе, раз в 2 недели во время поддерживающей фазы в течение Курса 3 и далее. Введение доз во время поддерживающей фазы обычно соответствует стандартному уровню монотерапии, т.е. 800 мг или 1600 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления интенсивная монотерапия включает введение доз 800 или 1600 мг антитела против ВСМА или антигенсвязывающего фрагмента, описанного в настоящем документе, в День 1, День 8, День 15 и День 22 Курса 1 и Курса 2, и День 1 и День 15 последующих курсов.

В некоторых вариантах осуществления дексаметазон комбинируют со



стандартными или интенсивными схемами монотерапии в качестве части комбинированной терапии. В некоторых вариантах осуществления такой комбинированной терапии дексаметазон вводят в дозе 40 мг один раз в неделю (т.е. раз в неделю). Таким образом, например, некоторые варианты осуществления комбинированной терапии включают комбинированную терапию со стандартными дозами, в которой дексаметазон вводят в комбинации со стандартной схемой применения антител против ВСМА или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент вводят раз в 2 недели. Например, в некоторых комбинированных терапиях со стандартными дозами антитело против ВСМА или антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем документе, вводят в День 1 и День 15 каждого 28-дневного курса (т.е. согласно стандартной схеме применения), а дексаметазон вводят в День 1, День 8, День 15 и День 22 каждого 28-дневного курса. В некоторых из этих вариантов комбинированного введения стандартных доз каждую дозу антитела или антигенсвязывающего фрагмента вводят в дозе 800 мг, и каждую дозу дексаметазона вводят в дозе 40 мг. В других из этих вариантов осуществления каждую дозу антитела или антигенсвязывающего фрагмента вводят в дозе 1600 мг, и каждую дозу дексаметазона вводят в дозе 40 мг.

Другие примеры вариантов осуществления комбинированной терапии включают интенсивную комбинированную терапию, в которой дексаметазон вводят в комбинации с интенсивной схемой применения любого из антител против ВСМА или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент вводят раз в неделю в течение 8 недель, с последующим введением доз раз в 2 недели. Например, в некоторых комбинациях интенсивного применения антитело против ВСМА или антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем документе, вводят в День 1, День 8, День 15 и День 22 Курсов 1 и 2, и День 1 и День 15 последующих курсов (т.е. согласно интенсивной схеме применения), а дексаметазон вводят в День 1, День 8, День 15 и День 22 каждого 28-дневного курса. В некоторых из этих вариантов осуществления интенсивного комбинированного применения каждую дозу антитела или антигенсвязывающего фрагмента вводят в дозе 800 мг, и каждую дозу дексаметазона вводят в дозе 40 мг. В других из этих вариантов осуществления каждую дозу антитела или антигенсвязывающего фрагмента вводят в дозе 1600 мг, и каждую дозу дексаметазона вводят в дозе 40 мг.

В любой из примеров комбинированной терапии, когда антитело против ВСМА или антигенсвязывающий фрагмент и дексаметазон вводят в один и тот же день, дексаметазон вводят за 1-3 часа до инфузии SEA ВСМА.

В некоторых вариантах осуществления помалидомид дополнительно комбинируют со стандартными или интенсивными схемами монотерапии или комбинированной терапией, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления помалидомид вводят в дозе 4 мг ежедневно, в дни 1-21 повторных 28-дневных курсов.

В некоторых вариантах осуществления антитело против ВСМА или

антигенсвязывающий фрагмент, описанные в настоящем документе, вводят субъекту один раз в две недели (например, в День 1 и День 15 каждого 28-дневного курса), дексаметазон вводят один раз в неделю (например, в День 1, День 8, День 15 и День 22 каждого 28-дневного курса) и помалидомид вводят ежедневно в дни 1-21 повторных 28-дневных курсов. В некоторых вариантах осуществления 1600 мг антитела против ВСМА (например, SEA-ВСМА) вводят субъекту один раз в две недели (например, День 1 и День 15 каждого 28-дневного курса), 40 мг дексаметазона вводят один раз в неделю (например, в День 1, День 8, День 15 и День 22 каждого 28-дневного курса) и 4 мг помалидомида вводят ежедневно в дни 1-21 повторных 28-дневных курсов.

В некоторых вариантах осуществления антитело против ВСМА или антигенсвязывающий фрагмент, описанные в настоящем документе, вводят субъекту один раз в неделю в течение приблизительно 8 недель, а затем один раз в две недели (например, в День 1, День 8, День 15 и День 22 двух 28-дневных курсов, и День 1 и День 15 последующих 28-дневных курсов), дексаметазон вводят один раз в неделю (например, в День 1, День 8, День 15 и День 22 каждого 28-дневного курса) и помалидомид вводят ежедневно в дни 1-21 повторных 28-дневных курсов. В некоторых вариантах осуществления 1600 мг антитела против ВСМА (например, SEA-ВСМА) вводят субъекту один раз в неделю в течение приблизительно 8 недель, а затем один раз в две недели (например, в День 1, День 8, День 15 и День 22 двух 28-дневных курсов, и День 1 и День 15 последующих 28-дневных курсов), 40 мг дексаметазона вводят один раз в неделю (например, в День 1, День 8, День 15 и День 22 каждого 28-дневного курса) и 4 мг помалидомида вводят ежедневно в дни 1-21 повторных 28-дневных курсов.

В некоторых вариантах осуществления антитело против ВСМА или антигенсвязывающий фрагмент, описанные в настоящем документе, вводят субъекту один раз в две недели (например, День 1 и День 15 каждого 28-дневного курса), и антитело против CD38 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят от приблизительно одного раза в неделю до приблизительно одного раза в четыре недели (например, приблизительно один раз в неделю, приблизительно один раз в две недели или приблизительно один раз в четыре недели). В некоторых вариантах осуществления 1600 мг антитела против ВСМА (например, SEA-ВСМА) вводят субъекту один раз в две недели (например, День 1 и День 15 каждого 28-дневного курса) и 16 мг/кг антитела против CD38 (например, даратумумаба) вводят от приблизительно одного раза в неделю до приблизительно одного раза в четыре недели (например, приблизительно один раз в неделю, приблизительно один раз в две недели или приблизительно один раз в четыре недели).

В некоторых вариантах осуществления антитело против ВСМА или антигенсвязывающий фрагмент, описанные в настоящем документе, вводят субъекту один раз в неделю в течение приблизительно 8 недель, а затем один раз в две недели (например, в День 1, День 8, День 15 и День 22 двух 28-дневных курсов, и День 1 и День 15 последующих 28-дневных курсов), и антитело против CD38 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят от приблизительно одного раза в неделю до приблизительно одного раза

в четыре недели (например, приблизительно один раз в неделю, приблизительно один раз в две недели или приблизительно один раз в четыре недели). В некоторых вариантах осуществления 1600 мг антитела против ВСМА (например, SEA-ВСМА) вводят субъекту один раз в неделю в течение приблизительно 8 недель, а затем один раз в две недели (например, в День 1, День 8, День 15 и День 22 двух 28-дневных курсов, и День 1 и День 15 последующих 28-дневных курсов), и 16 мг/кг антитела против CD38 (например, даратумумаба) вводят от приблизительно одного раза в неделю до приблизительно одного раза в четыре недели (например, приблизительно один раз в неделю, приблизительно один раз в две недели или приблизительно один раз в четыре недели).

В некоторых вариантах осуществления антитело против ВСМА или антигенсвязывающий фрагмент, описанные в настоящем документе, вводят субъекту один раз в две недели (например, День 1 и День 15 каждого 28-дневного курса), и GSI вводят субъекту согласно схеме применения, надлежащим образом подобранной для субъекта. В некоторых вариантах осуществления 1600 мг антитела против ВСМА (например, SEA-ВСМА) вводят субъекту один раз в две недели (например, День 1 и День 15 каждого 28-дневного курса), и GSI вводят субъекту согласно схеме применения, надлежащим образом подобранной для субъекта.

В некоторых вариантах осуществления антитело против ВСМА или антигенсвязывающий фрагмент, описанные в настоящем документе, вводят субъекту один раз в неделю в течение приблизительно 8 недель, а затем один раз в две недели (например, в День 1, День 8, День 15 и День 22 двух 28-дневных курсов, и День 1 и День 15 последующих 28-дневных курсов), и GSI вводят субъекту согласно схеме применения, надлежащим образом подобранной для субъекта. В некоторых вариантах осуществления 1600 мг антитела против ВСМА (например, SEA-ВСМА) вводят субъекту один раз в неделю в течение приблизительно 8 недель, а затем один раз в две недели (например, в День 1, День 8, День 15 и День 22 двух 28-дневных курсов, и День 1 и День 15 последующих 28-дневных курсов), и GSI вводят субъекту согласно схеме применения, надлежащим образом подобранной для субъекта.

В некоторых вариантах осуществления антитело против ВСМА или антигенсвязывающий фрагмент, описанные в настоящем документе, вводят субъекту один раз в две недели (например, День 1 и День 15 каждого 28-дневного курса), дексаметазон вводят один раз в неделю (например, в День 1, День 8, День 15 и День 22 каждого 28-дневного курса), и IMiD вводят субъекту согласно схеме применения, надлежащим образом подобранной для субъекта. В некоторых вариантах осуществления 1600 мг антитела против ВСМА (например, SEA-ВСМА) вводят субъекту один раз в две недели (например, День 1 и День 15 каждого 28-дневного курса), 40 мг дексаметазона вводят один раз в неделю (например, в День 1, День 8, День 15 и День 22 каждого 28-дневного курса), и IMiD вводят субъекту согласно схеме применения, надлежащим образом подобранной для субъекта.

В некоторых вариантах осуществления антитело против ВСМА или антигенсвязывающий фрагмент, описанные в настоящем документе, вводят субъекту один

раз в неделю в течение приблизительно 8 недель, а затем один раз в две недели (например, в День 1, День 8, День 15 и День 22 двух 28-дневных курсов, и День 1 и День 15 последующих 28-дневных курсов), дексаметазон вводят один раз в неделю (например, в День 1, День 8, День 15 и День 22 каждого 28-дневного курса), и IMiD вводят субъекту согласно схеме применения, надлежащим образом подобранной для субъекта. В некоторых вариантах осуществления 1600 мг антитела против ВСМА (например, SEA-ВСМА) вводят субъекту один раз в неделю в течение приблизительно 8 недель, а затем один раз в две недели (например, в День 1, День 8, День 15 и День 22 двух 28-дневных курсов, и День 1 и День 15 последующих 28-дневных курсов), 40 мг дексаметазона вводят один раз в неделю (например, в День 1, День 8, День 15 и День 22 каждого 28-дневного курса), и IMiD вводят субъекту согласно схеме применения, надлежащим образом подобранной для субъекта.

В некоторых вариантах осуществления антитело против ВСМА или антигенсвязывающий фрагмент, описанные в настоящем документе, вводят субъекту один раз в две недели (например, День 1 и День 15 каждого 28-дневного курса), дексаметазон вводят один раз в неделю (например, в День 1, День 8, День 15 и День 22 каждого 28-дневного курса) и антитело против CD38 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят от приблизительно одного раза в неделю до приблизительно одного раза в четыре недели (например, приблизительно один раз в неделю, приблизительно один раз в две недели или приблизительно один раз в четыре недели). В некоторых вариантах осуществления 1600 мг антитела против ВСМА (например, SEA-ВСМА) вводят субъекту один раз в две недели (например, День 1 и День 15 каждого 28-дневного курса), 40 мг дексаметазона вводят один раз в неделю (например, в День 1, День 8, День 15 и День 22 каждого 28-дневного курса) и 16 мг/кг антитела против CD38 (например, даратумумаб) вводят от приблизительно одного раза в неделю до приблизительно одного раза в четыре недели (например, приблизительно один раз в неделю, приблизительно один раз в две недели или приблизительно один раз в четыре недели).

В некоторых вариантах осуществления антитело против ВСМА или антигенсвязывающий фрагмент, описанные в настоящем документе, вводят субъекту один раз в неделю в течение приблизительно 8 недель, а затем один раз в две недели (например, в День 1, День 8, День 15 и День 22 двух 28-дневных курсов, и День 1 и День 15 последующих 28-дневных курсов), дексаметазон вводят один раз в неделю (например, в День 1, День 8, День 15 и День 22 каждого 28-дневного курса) и антитело против CD38, или его антигенсвязывающий фрагмент вводят от приблизительно одного раза в неделю до приблизительно одного раза в четыре недели (например, приблизительно один раз в неделю, приблизительно один раз в две недели или приблизительно один раз в четыре недели). В некоторых вариантах осуществления 1600 мг антитела против ВСМА (например, SEA-ВСМА) вводят субъекту один раз в неделю в течение приблизительно 8 недель, а затем один раз в две недели (например, в День 1, День 8, День 15 и День 22 двух 28-дневных курсов, и День 1 и День 15 последующих 28-дневных курсов), 40 мг дексаметазона вводят один раз в неделю (например, в День 1, День 8, День 15 и День 22 каждого 28-дневного

курса) и 16 мг/кг антитела против CD38 (например, даратумумаб) вводят от приблизительно одного раза в неделю до приблизительно одного раза в четыре недели (например, приблизительно один раз в неделю, приблизительно один раз в две недели или приблизительно один раз в четыре недели).

В некоторых вариантах осуществления антитело против ВСМА или антигенсвязывающий фрагмент, описанные в настоящем документе, вводят субъекту один раз в две недели (например, День 1 и День 15 каждого 28-дневного курса), дексаметазон вводят один раз в неделю (например, в День 1, День 8, День 15 и День 22 каждого 28-дневного курса), и GSI вводят субъекту согласно схеме применения, надлежащим образом подобранной для субъекта. В некоторых вариантах осуществления 1600 мг антитела против ВСМА (например, SEA-ВСМА) вводят субъекту один раз в две недели (например, День 1 и День 15 каждого 28-дневного курса), 40 мг дексаметазона вводят один раз в неделю (например, в День 1, День 8, День 15 и День 22 каждого 28-дневного курса), и GSI вводят субъекту согласно схеме применения, надлежащим образом подобранной для субъекта.

В некоторых вариантах осуществления антитело против ВСМА или антигенсвязывающий фрагмент, описанные в настоящем документе, вводят субъекту один раз в неделю в течение приблизительно 8 недель, а затем один раз в две недели (например, onDay 1, День 8, День 15 и День 22 двух 28-дневных курсов, и День 1 и День 15 последующих 28-дневных курсов), дексаметазон вводят один раз в неделю (например, в День 1, День 8, День 15 и День 22 каждого 28-дневного курса), и GSI вводят субъекту согласно схеме применения, надлежащим образом подобранной для субъекта. В некоторых вариантах осуществления 1600 мг антитела против ВСМА (например, SEA-ВСМА) вводят субъекту один раз в неделю в течение приблизительно 8 недель, а затем один раз в две недели (например, onDay 1, День 8, День 15 и День 22 двух 28-дневных курсов, и День 1 и День 15 последующих 28-дневных курсов), 40 мг дексаметазона вводят один раз в неделю (например, в День 1, День 8, День 15 и День 22 каждого 28-дневного курса), и GSI вводят субъекту согласно схеме применения, надлежащим образом подобранной для субъекта.

I. Выбор пациентов для различных схем применения и комбинированных терапий.

Диагноз множественной миеломы (ММ), требующей системной терапии, может быть основан на критериях Международной рабочей группы по миеломе (IMWG) 2014. Поддающееся измерению заболевание может быть определено по одному или больше из следующего:

a) Уровень моноклонального парапротеина сыворотки (М-белка)  $\geq 0,5$  г/дл; для пациентов с IgA или IgD миеломой, IgA сыворотки или IgD сыворотки  $\geq 0,5$  г/дл является приемлемым

b) Уровень М-белка в моче  $\geq 200$  мг/24 ч

c) FLC иммуноглобулина сыворотки  $\geq 10$  мг/дл и отклоняющееся от нормы соотношение FLC иммуноглобулинов каппа/лямбда сыворотки

В некоторых вариантах осуществления Показатель общего состояния по шкале ECOG 0 или 1 требуется, чтобы начать лечение, как описано в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления гематологические критерии должны быть удовлетворены при отсутствии поддержки факторами роста или переливанием тромбоцитарной массы:

a) Расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ)  $\geq 30$  мл/мин/л. 73 м<sup>2</sup> по уравнению Модификации диеты при заболевании почек (MDRD).

b) абсолютное количество нейтрофилов  $\geq 1000$ /мкл

c) количество тромбоцитов  $\geq 75000$ /мкл.

Пациентов можно отбирать для различных схем применения или комбинированной терапии. Например, некоторым пациентам можно вводить стандартную дозу (например, раз в 2 недели, день 1 и день 15 каждого 28-дневного курса). В некоторых вариантах осуществления у этих пациентов не должно быть других доступных вариантов лечения, которые, как известно, обеспечивают улучшение клинических показателей при MM. В некоторых вариантах осуществления предшествующие линии терапии для пациентов должны включать, по меньшей мере, ингибитор протеасом (PI), иммуномодулирующее средство (IMiD) и антитело против CD38 в любом порядке во время курса лечения.

Некоторым пациентам может быть назначена интенсивная схема применения (например, раз в 1 неделю в течение первых двух 28-дневных курсов, затем раз в 2 недели в последующих 28-дневных курсах) или комбинированную терапию с дексаметазоном. В некоторых вариантах осуществления эти пациенты не должны иметь других доступных вариантов лечения, которые, как известно, обеспечивают улучшение клинических показателей при MM. В некоторых вариантах осуществления эти пациенты должны получить по меньшей мере 3 предшествующие линии антимиеломной терапии и должны быть рефрактерными по меньшей мере к 1 средству каждого из следующих классов: PI, IMiD и антитело против CD38. Когда пациенту вводят комбинированную терапию с дексаметазоном, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем документе, можно вводить либо по стандартной схеме применения, либо по интенсивной схеме применения.

В некоторых вариантах осуществления комбинированную терапию дексаметазоном и IMiD могут вводить некоторым пациентам. В некоторых вариантах осуществления изобретения эти пациенты должны получить по меньшей мере 2 предшествующие линии антимиеломной терапии, включающие по меньшей мере 2 последовательных курса леналидомида и ингибитора протеасом (вводимых отдельно или в комбинации), и должны иметь подтвержденное прогрессирование заболевания по IMWG на момент или в течение 60 дней после завершения последнего лечения. Пациенты с аутологичной ТСК (трансплантацией стволовых клеток) в анамнезе соответствуют критериям для лечения, если дата трансплантации была по меньшей мере за 12 недель до начала лечения SEA-BSMA.

### **Методы анализа**

Показатели физического состояния субъекта, проходящего лечение с применением способов, описанных в настоящем документе, можно измерять с помощью любых

подходящих методов анализа, известных в данной области. Неограничивающие методы анализа включают иммуногистохимические анализы, радиовизуализационные анализы, визуализацию *in vivo*, позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ), однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), ультразвуковое исследование, оптическую визуализацию, компьютерную томографию, радиоиммуноанализ (РИА), ИФА (иммуноферментный анализ), слот-блоттинг, анализы конкурентного связывания, анализы флуориметрической визуализации, Вестерн-блоттинг, FACS и т.п.

В некоторых вариантах осуществления биологический образец забирают у субъекта для анализа. Биологические образцы включают, без ограничения, кровь, сыворотку, мочу, плазму, наружные выделения из дыхательных, кишечных и мочеполовых путей, спинномозговую жидкость, перитонеальную жидкость, плевральную жидкость, кистозную жидкость, бронхоальвеолярный лаваж, лаваж из любой другой части тела или системы в организме, а также образцы любого органа, включая выделенные клетки или ткани, где клетка или ткань могут быть получены из органа, выбранного, без ограничения, из легкого, толстой кишки, почки, поджелудочной железы, яичника, предстательной железы, печени, кожи, костного мозга, лимфатического узла, молочной железы и/или кроветворной ткани; стул или образец ткани, или их любую комбинацию. Перед проведением анализа образец может быть дополнительно разбавлен подходящим разбавителем. В некоторых вариантах осуществления клетки, полученные из образца, перед проведением анализа культивируют *in vitro*.

В некоторых вариантах осуществления можно измерять стационарную концентрацию антитела против ВСМА в сыворотке субъекта.

Один из примеров анализа способности связывания клеток *in vitro* для оценки свободного антитела против ВСМА в сыворотке пациентов включает осаждение суспензии культивируемых клеток MM1R и затем ресуспендирование осадка в сыворотке из периферической крови субъектов, собранной в разное время при лечении. После инкубирования при комнатной температуре в течение 0,5 часа клетки промывают и окрашивают насыщенным количеством одного из антител против ВСМА, описанных в настоящем документе, конъюгированных с флуоресцентным красителем. После инкубирования при 4°C в темноте в течение 0,5 ч клетки промывают и фиксируют. Окрашенные клетки исследуют на проточном цитометре Invitrogen Attune NxT. Программа FlowJo V10 используется для гейтирования жизнеспособных клеток и регистрации средней интенсивности флуоресценции (MFI). Для анализа используют GraphPad Prism 8.

Один иллюстративный способ определения экспрессии и связывания ВСМА со своими лигандами и антителом против ВСМА, как описано в настоящем документе, включает сбор пунктатов костного мозга у субъекта в начале и после или во время лечения, и последующее исследование образцов с помощью проточной цитометрии в течение одного дня после сбора. Обнаружение клеток MM может быть выполнено с использованием окрашивания на внеклеточные биомаркеры, например, окрашивания на CD138, CD38,

CD45, CD56 и CD28, и окрашивания на внутриклеточные легкие цепи каппа и лямбда. Анализ профиля экспрессии ВСМА можно проводить с использованием, например, двух антител против ВСМА: ВСМА, доступный для связывания с антителами против ВСМА, детектируют с использованием меченых антител против ВСМА, которые связывают ВСМА при конкуренции с референсным антителом против ВСМА (например, одним из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе, таких как антитело SEA-ВСМА, описанное в примерах) и лигандами ВСМА (APRIL и т.д.), тогда как общий внеклеточный ВСМА детектируют с использованием по-разному меченого антитела против ВСМА, которое связывается ВСМА без конкуренции с референсным антителом и лигандами ВСМА. Также можно проводить детектирование APRIL, связанного с ВСМА на поверхности клеток ММ. Каждый образец делят на 3 аликвоты: одна аликвота, окрашенная с использованием только дискриминационных антигенов ММ, но без антител против ВСМА или против APRIL (контроль гейтирования), одна аликвота, окрашенная с использованием дискриминационных антигенов ММ и обоих меченых антител против ВСМА, и одна аликвота, подвергнутая инкубированию в течение, например, 2 часов при 37°C с добавленным ВСМА (например, 100 мкг/мл вводимого ВСМА) перед окрашиванием с использованием дискриминационных антигенов ММ, APRIL и меченого антитела против ВСМА, детектирующего общий внеклеточный ВСМА. После окрашивания клетки промывают и фиксируют в 2% параформальдегиде и исследуют на проточном цитометре.

### **Наборы**

В настоящем документе также предложены наборы, которые включают: (а) одну или больше доз (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или 26 доз) фармацевтической композиции (например, любой из фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе), включающей любое из антител или их антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе, и (б) инструкции или указания по проведению любого из способов, описанных в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления одна или больше доз могут быть предоставлены в инъекционном устройстве (например, в предварительно заполненном инъекционном устройстве). В некоторых вариантах осуществления одна или больше доз могут быть предоставлены в виде лиофилизированной твердой композиции, которая может быть восстановлена с использованием фармацевтически приемлемого буфера или раствора (например, солевого или фосфатно-солевого буфера). В некоторых вариантах осуществления одна или больше доз могут быть предоставлены в виде жидкой композиции (например, жидкой композиции, которую можно вводить субъекту путем внутривенного введения).

### **ПРИМЕРЫ**

#### **Пример 1. Клиническое исследование SEA-ВСМА при лечении множественной миеломы**

SEA-ВСМА представляет собой нефукозилированное моноклональное антитело против ВСМА, имеющее аминокислотную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO:



13 и аминокислотную последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 15.

**Тяжелая цепь SEA-BCMA (SEQ ID NO: 13)**

QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTDYYIHWVRQAPGQGLEWIGYINP  
 NSGYTNYAQKFQGRATMTADKSINTAYVELSRLRSDDTAVYFCTRYMWERTGFFDF  
 WGQGTMTVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS  
 GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH  
 TCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE  
 VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG  
 QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS  
 DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

**Легкая цепь SEA-BCMA (SEQ ID NO: 15)**

DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCLASEDISDDLAWYQQKPGKAPKVLVYTTSSLQ  
 SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQTYKFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI  
 FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL  
 STLTLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEA-BCMA включает переменную область тяжелой цепи, включающую CDR1, включающую DYYIH (SEQ ID NO: 1), CDR2, включающую YINPNSGYTNYAQKFQ (SEQ ID NO: 2), и CDR3, включающую YMWERTGFFDF (SEQ ID NO: 3), и переменную область легкой цепи, включающую CDR1, включающую LASEDISDDLA (SEQ ID NO: 5), CDR2, включающую TTSSLQS (SEQ ID NO: 6), и CDR3, включающую QQTYKFPPT (SEQ ID NO: 7). SEA-BCMA включает переменную область тяжелой цепи, включающую SEQ ID NO: 4, и переменную область легкой цепи, включающую SEQ ID NO: 8.

Клиническое исследование для оценки SEA-BCMA в группе пациентов, имевших рецидив болезни или рефрактерных к стандартным терапиям, и для которых не осталось доступных вариантов лечения, продолжается, и первоначальные данные указывают, что способы лечения множественной миеломы, описанные в настоящем документе, обеспечивают улучшение клинических показателей.

Иммуноспецифичность и противоопухолевая активность SEA-BCMA были продемонстрированы как *in vitro*, так и *in vivo* на BCMA-экспрессирующих моделях MM.

В данном исследовании оценивали безопасность и противоопухолевую активность SEA-BCMA у больных с PPM. Конкретные цели и соответствующие конечные показатели исследования приведены ниже (Таблица 2).

**Таблица 2: Цели и соответствующие конечные показатели**

Основные цели	Соответствующий основной конечный показатель
<input type="checkbox"/> Оценить безопасность и переносимость монотерапии SEA-BCMA у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой (PPM)	<input type="checkbox"/> Тип, уровень, тяжесть, серьезность и связанность нежелательных явлений (AE) <input type="checkbox"/> Тип, уровень и тяжесть отклонений лабораторных показателей от нормы

<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Идентифицировать максимальную переносимую дозу (MTD) и/или оптимальную дозу и схему монотерапии SEA-BCMA у пациентов с РРММ</li> <li><input type="checkbox"/> Оценить безопасность и переносимость SEA-BCMA в комбинации с дексаметазоном у пациентов с РРММ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Процент случаев дозолимитирующих токсических эффектов (DLT)</li> <li><input type="checkbox"/> Тип, уровень, тяжесть, серьезность и связанность нежелательных явлений (AEs)</li> <li><input type="checkbox"/> Тип, уровень и тяжесть отклонений лабораторных показателей от нормы</li> </ul>
Вторичные цели	Соответствующие вторичные конечные показатели
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Идентифицировать рекомендуемую дозу монотерапии и схему применения SEA-BCMA</li> <li><input type="checkbox"/> Оценить фармакокинетику (ФК) SEA-BCMA</li> <li><input type="checkbox"/> Оценить иммуногенность SEA-BCMA</li> <li><input type="checkbox"/> Оценить противоопухолевую активность SEA-BCMA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Процент случаев DLT, общая безопасность и активность по уровням дозы</li> <li><input type="checkbox"/> Максимальная концентрация в сыворотке и площадь под кривой зависимости концентрации в сыворотке от времени</li> <li><input type="checkbox"/> Процент случаев обнаружения антитерапевтических антител против SEA-BCMA (ATA)</li> <li><input type="checkbox"/> Наилучший ответ по единым критериям ответа Международной рабочей группы по миеломе (IMWG) (Kumar 2016)</li> <li><input type="checkbox"/> Процент объективных ответов (ORR)</li> <li><input type="checkbox"/> Длительность объективного ответа (OR) и полного ответа (CR)</li> <li><input type="checkbox"/> Выживаемость без прогрессирования (PFS)</li> <li><input type="checkbox"/> Общая выживаемость (OS)</li> </ul>
Эксплоративные цели	Соответствующие эксплоративные конечные показатели
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Оценить процент и уровень экспрессии BCMA при РРММ и отношение к клиническому ответу на SEA-BCMA</li> <li><input type="checkbox"/> Оценить фармакодинамические эффекты и биомаркеры ответа, токсичность и резистентность к SEA-BCMA</li> <li><input type="checkbox"/> Оцените минимальную остаточную болезнь (MRD) у пациентов с очень хорошим частичным ответом (VGPR) или лучше</li> <li><input type="checkbox"/> Оценить воздействие SEA-BCMA в комбинации с дексаметазоном на качество жизни, связанное с состоянием здоровья (HRQoL), по оценке пациента</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Анализ экспрессии BCMA на злокачественных плазматических клетках</li> <li><input type="checkbox"/> эксплоративные биомаркеры фармакодинамических эффектов, опосредованных SEA-BCMA</li> <li><input type="checkbox"/> Скорость устранения MRD</li> <li><input type="checkbox"/> Описательные результаты опросов по качеству жизни</li> </ul>

#### **Описание схемы исследования**

##### ***Когорта повышения дозы монотерапии***

Часть исследования с повышением дозы монотерапии проводили приблизительно на 25 пациентах.

Включение в это исследование проводили на когортной основе. Лечение с каждым уровнем дозы проводили в нескольких когортах, при этом в каждой когорте лечение

проходили не больше 4 пациентов. Решения о повышении дозы и последующем размере когорты принимали в консультации с комитетом по мониторингу безопасности (SMC) после проведения лечения в каждой когорте. Пациентов в текущей когорте наблюдали в течение всего периода контроля DLT, после чего регистрировали следующую группу пациентов. Кроме того, в качестве меры предосторожности за первыми 2 пациентами в исследовании был установлен 72-часовой период наблюдения, прежде чем можно было вводить дозу следующему пациенту. При уровнях дозы выше Уровня дозы 1 требовался 24-часовой период наблюдения после получения первым пациентом своей первой дозы SEA-BCMA, перед введением дозы следующим пациентам на этом уровне дозы. По меньшей мере 2 пациента с поддающейся оценке DLT (DE) получали лечение на каждом уровне дозы, пока не наблюдали первый случай DLT, после чего требовалось минимум 3 пациента с DE на каждый уровень дозы перед переходом ко всем более высоким дозам. Пациенты, которые считались непригодными для оценки DLT во время Курса 1, были заменены. Не менее 6 пациентов с DE наблюдали на оцениваемой MTD перед определением MTD или оптимальной дозы. MTD или оптимальную дозу оценивали на основе данных всех пациентов по всем оцениваемым дозам.

Снижение дозы до более низкого уровня может быть выполнено в любое время по согласованию с SMC. Индивидуальное повышение дозы для пациента до уровня, который считается безопасным, может быть разрешено в том случае, если пациент переносит SEA-BCMA и достигает стабильного заболевания (SD) или лучше.

Пациенты продолжали лечение до прогрессирования заболевания или неприемлемых токсических явлений, в зависимости от того, что наступало раньше.

SEA-BCMA первоначально вводили один раз в 2 недели (q2wk) в 4-недельных курсах в запланированных дозах, показанных в Таблице 3; исследовали интервал введения доз раз в 4 недели (q4wk)

**Таблица 3: Схема повышения дозы**

Уровень дозы	Доза (мг)
1	100
2	200
3	400
4	800
5	1600

#### ***Расширенная когорта монотерапии***

Для дополнительного исследования безопасности и противоопухолевой активности SEA-BCMA была включена расширенная когорта примерно до 40 пациентов. Дозу и график введения для расширенной когорты определяли в консультации с SMC на основе накопленных данных по безопасности и активности, продемонстрированных во время введения повышаемых доз, которое завершали без превышения MTD при тестируемых дозах.

#### ***Интенсивная схема монотерапии***

Интенсивная схема введения оценивает безопасность и переносимость SEA-BCMA

при введении один раз в неделю (q1wk) во время индукционной фазы (8 доз в течение первых 2 курсов терапии); после завершения 8-недельной индукционной фазы пациенты, к которым еще не наблюдали подтвержденного прогрессирования заболевания, получали дозу SEA-BCMA раз в 2 недели в течение поддерживающей фазы (Курс 3 и далее, введение на уровне рекомендованной стандартной дозе расширенной монотерапии).

Интенсивная схема введения включает вводный этап для оценки безопасности в рекомендуемой дозе расширенной монотерапии SEA-BCMA (1600 мг), вводимой по интенсивной схеме применения (День 1, День 8, День 15 и День 22 Курсов 1 и 2, а также День 1 и День 15 последующих курсов). DLT оценивали у первых 6 пациентов.

Пациенты, которые считаются не подлежащими оценке дозолимитирующей токсичности (DLT) во время подбора дозы, будут заменены для определения дозы SEA-BCMA в комбинации с дексаметазоном.

**Таблица 4: Уровни дозы для интенсивной монотерапии**

Уровень дозы	Еженедельная индукционная доза, Курсы 1-2 (мг)	Поддерживающая доза раз в две недели, Курсы 3 и далее (мг)
1	1600	1600
-1 (если Уровень дозы 1 не переносим)	800	1600

***Когорты комбинированной терапии с дексаметазоном***

Чтобы охарактеризовать безопасность и переносимость SEA-BCMA в комбинации с дексаметазоном, приблизительно 20 пациентов будут первоначально включены в каждую когорту опциональной комбинированной терапии.

Включение в когорты комбинированной терапии будет начато после определения переносимых доз и схем монотерапии SEA-BCMA.

В Опциональной когорте 1 SEA-BCMA будут вводить в День 1 и День 15 каждого 28-дневного курса (стандартная схема введения). Дексаметазон будут вводить в День 1, День 8, День 15 и День 22 каждого 28-дневного курса.

В Опциональной когорте 2 SEA-BCMA будут вводиться в День 1, День 8, День 15 и День 22 Курсов 1 и 2, а также в День 1 и День 15 последующих курсов (интенсивная схема введения). Дексаметазон будут вводить в День 1, День 8, День 15 и День 22 каждого 28-дневного курса.

***Когорта комбинированной терапии с помалидомидом и дексаметазоном***

Когорта комбинации с помалидомидом и дексаметазоном будет изучать комбинацию SEA-BCMA с помалидомидом и дексаметазоном у пациентов, которые ранее получали не менее 2 линий антимиеломной терапии. SEA-BCMA будут вводить в День 1 и День 15 каждого 28-дневного курса (стандартная схема введения). Дексаметазон будут вводить в День 1, День 8, День 15 и День 22 каждого 28-дневного курса. Помалидомид будут вводить в Дни 1-21 каждого 28-дневного курса.

***Вводные когорты комбинированной терапии для оценки безопасности***

Когорты комбинированной терапии будут включать вводный этап оценки

безопасности при рекомендованной дозе и схеме монотерапии SEA-BCMA. DLT будут оценивать у первых 6 пациентов, включенных в каждую когорту комбинированной терапии.

Пациенты, которые считаются не подлежащими оценке DLT во время подбора дозы, будут заменены для определения дозы SEA-BCMA в комбинации с дексаметазоном.

### ***Дозолимитирующие токсические явления (DLT)***

Период оценки DLT был первым курсом лечения. DLT оценивали в соответствии с Общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института онкологии (NCI-CTCAE), версии 4.03, и определяли как любое из следующих явлений в течение периода оценки DLT:

Задержка лечения больше чем на 7 дней из-за токсических явлений

Любое нежелательное явление (AE)  $\geq 3$  степени, кроме случаев, когда SMC считает, что оно явно не связано с SEA-BCMA, за исключением следующих AE, которые должны соответствовать указанным критериям, чтобы считаться DLT:

о Нейтропения 4 степени продолжительностью более 5 дней

о Тромбоцитопения  $\geq 4$  степени или тромбоцитопения 3 степени с клинически значимым кровотечением

о Анемия  $\geq 4$  степени, не связанная с первичным заболеванием

о Любом синдроме лизиса опухоли  $\geq 3$  степени, включая соответствующие лабораторные исследования, который не поддается успешному клиническому контролю и не разрешается в течение 7 дней без поражения органов-мишеней

о Любые инфузионные реакции (IRR)  $\geq 4$  степени или IRR 3 степени, которые не разрешаются до степени  $\leq 2$  в течение 24 часов после прекращения инфузии, снижения скорости инфузии и/или стандартных поддерживающих мер. В случае IRR 3-й степени у  $\geq 20\%$  пациентов (т.е. 2 или больше из первых 10 пациентов) всем последующим пациентам потребуется премедикация и/или изменение подхода к инфузии в соответствии с рекомендацией SMC. Для пациентов, получающих премедикацию, любая IRR  $\geq 3$  степени будет считаться DLT.

о Любое бессимптомное отклонение лабораторных показателей от нормы  $\geq 3$  степени, которое не разрешается при вмешательстве или без до степени  $\leq 1$  или исходной степени в течение 72 часов.

о Любом случае смерти, связанный с лечением

### ***Критерии остановки***

Исследование приостанавливали, если происходило любое из следующего:

Процент смертей, наступивших вследствие токсического действия в ходе исследования, не связанных с первичным заболеванием, в течение 30 дней после введения дозы превышал 10% (первоначально 2 или более из первых 20 пациентов).

Процент токсических явлений 4 степени, не связанных с изменениями со стороны общего анализа крови и с первичным заболеванием, превышал 25% (первоначально 5 и больше из первых 20 пациентов).

Процент аллергических реакций  $\geq 4$  степени, которые не поддавались контролю с помощью стандартной терапии, превышал 15% (первоначально 3 или больше из первых 20 пациентов).

Критерии остановки подвергались постоянному мониторингу спонсора на протяжении всего исследования.

#### ***Обсуждение и обоснование схемы исследования***

Первоначальная клиническая разработка SEA-BCMA включала его оценку у пациентов с РРММ, которые не имели других доступных вариантов лечения, обеспечивающих улучшение клинических показателей, и которые, по мнению лечащего врача, являлись кандидатами на лечение SEA-BCMA. Предшествующая терапия должна была включать, по меньшей мере, ингибитор протеасом (PI), иммуномодулирующий препарат (IMiD) и антитело против CD38. Предполагали, что стандартное лечение первой линии и лечение после первого рецидива (SOC) будет неэффективным у этих пациентов до включения в исследование. Поскольку BCMA является широко экспрессируемым опухолевым антигеном у пациентов с ММ, первоначальный отбор пациентов по экспрессии BCMA не был необходимым, хотя в данном исследовании фазы 1 изучали взаимосвязь между экспрессией мишени и результатом лечения.

Первая часть исследования состояла из повышения дозы с целью определения МТД и/или оптимальной дозы SEA-BCMA. После проведения повышения дозы и демонстрации безопасности исследуемого препарата, в исследование была включена дополнительная когорта примерно из 40 пациентов для дальнейшей оценки безопасности и противоопухолевой активности SEA-BCMA с применением стандартной схемы введения доз раз в 2 недели. Расширенная когорта позволила провести сбор дополнительной информации по безопасности, переносимости и активности SEA-BCMA. Эта информация послужила основой для определения рекомендуемой дозы и схемы применения монотерапии SEA-BCMA. Поскольку было показано, что поддерживающая терапия продлевает ремиссию у пациентов с ММ, пациентам разрешали продолжить лечение до прогрессирования заболевания (PD) или развития неприемлемых токсических явлений, в зависимости от того, что наступало раньше. Кроме того, повышение дозы у отдельных пациентов до уровня, который считается безопасным, разрешалось в том случае, если пациент переносил SEA-BCMA и достигал SD или лучшего ответа.

#### ***Группа пациентов, участвующих в исследовании***

Все пациенты соответствовали всем критериям включения для участия в этом исследовании, и до введения исследуемого препарата (в течение 1 дня введения дозы) в Курсе 1, день 1.

Для возможности участия в повторном лечении, все пациенты соответствовали критериям включения и исключения, представленным в следующих разделах.

#### ***Критерии включения***

1. Диагноз множественной миеломы (ММ), требующий системной терапии, согласно критериям Международной рабочей группы по миеломе (IMWG) 2014 (Rajkumar

et al., *Lancet Oncol* 15(12): e538-48, 2014).

2. Пациенты должны иметь рецидивирующую или рефрактерную ММ и не должны иметь других доступных вариантов лечения, которые, как известно, обеспечивают улучшение клинических показателей при ММ, и, по мнению лечащего врача, должны быть кандидатами на лечение SEA-BCMA.

(а) Пациенты, включенные в когорты повышения дозы и в расширенные когорты, не должны иметь других доступных вариантов лечения, которые, как известно, обеспечивают улучшение клинических показателей при ММ. Предыдущие линии терапии пациентов, включенных в исследование повышения дозы, должны включать, по меньшей мере, ингибитор протеасом (PI), иммуномодулирующий препарат (IMiD) и антитело против CD38 в любом порядке в течение курса лечения. Допускаются участники, которые не могут переносить PI, IMiD или антитела против CD38.

(b) Пациенты, получающие интенсивную монотерапию или комбинированную терапию с дексаметазоном, не должны иметь других доступных вариантов лечения, которые, как известно, обеспечивают улучшение клинических показателей при ММ. Пациенты должны пройти не менее 3 предшествующих линий антимиеломной терапии и должны быть рефрактерными по меньшей мере к 1 средству в каждом из следующих классов: PI, IMiD и антитело против CD38.

(с) Пациенты, включенные в комбинированную терапию с помалидомидом и дексаметазоном, должны пройти как минимум 2 предшествующие линии антимиеломной терапии, включающих по меньшей мере 2 последовательных курса леналидомида и ингибитора протеасом (вводимых отдельно или в комбинации), и должны иметь подтвержденное согласно IMWG прогрессирование заболевания на момент или в течение 60 дней после завершения своего последнего лечения. Пациенты с аутологичной ТСК в анамнезе могут участвовать в исследовании, если дата трансплантации наступила по меньшей мере за 12 недель до начала лечения SEA-BCMA.

Поддающееся измерению заболевание, определяемое одним или больше из следующих признаков:

а. Уровень моноклонального парапротеина (М-белка) сыворотки  $\geq 0,5$  г/дл; для пациентов с IgA или IgD миеломой приемлемым является IgA сыворотки или IgD сыворотки  $\geq 0,5$  г/дл.

б. Уровень М-белка в моче  $\geq 200$  мг/24 ч

с. Свободные легкие цепи иммуноглобулинов в сыворотке  $\geq 10$  мг/дл и отклоняющееся от нормы соотношение свободных легких цепей иммуноглобулинов каппа/лямбда в сыворотке

Возраст 18 лет и старше.

Оценка функционального статуса по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) 0 или 1 (например, преобразование функционального статуса с использованием шкал Карновского и Ланского, в соответствующих случаях).

Ожидаемая продолжительность жизни  $>3$  месяцев по оценке исследователя

Следующие исходные лабораторные данные (гематологические критерии должны быть удовлетворены при отсутствии поддержки фактором роста или переливанием тромбоцитарной массы):

а. Расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ)  $\geq 30$  мл/мин/л. 73 м<sup>2</sup> в соответствии с формулой модифицированной диеты при заболевании почек (MDRD)

б. Абсолютное количество нейтрофилов (ANC)  $\geq 1000$ /мкл

в. Количество тромбоцитов  $\geq 75000$ /мл

Пациенты с детородным потенциалом, при следующих состояниях:

а. Должны иметь отрицательный результат теста на беременность в сыворотке или моче (минимальная чувствительность 25 мМЕ/мл или эквивалентных единиц бета-хорионического гонадотропина человека [ $\beta$ -ХГЧ]) в течение 7 дней до первой дозы SEA-BCMA. Пациенты с ложноположительными результатами и подтвержденным лабораторными методами отсутствием беременности имеют право на участие.

б. Должны дать согласие не пытаться забеременеть во время исследования и в течение по меньшей мере 6 месяцев после последней дозы SEA-BCMA.

с. Должны дать согласие не кормить грудью и не являться донором яйцеклеток, начиная с момента предоставления информированного согласия и в течение 6 месяцев после последней дозы SEA-BCMA.

д. В случае половой активности, которая может привести к беременности, необходимо последовательно использовать 2 высокоэффективных метода контрацепции, начиная с момента предоставления информированного согласия и на протяжении всего исследования, а также в течение по меньшей мере 6 месяцев после последней дозы исследуемого препарата.

Пациенты, которые могут стать отцами детей, при следующих условиях:

а. Должны дать согласие не являться донором спермы, начиная с момента предоставления информированного согласия и в течение всего периода исследования, а также в течение по меньшей мере 6 месяцев после введения последней дозы исследуемого препарата.

б. В случае половой активности с лицом, обладающим детородным потенциалом, что может привести к беременности, необходимо последовательно использовать 2 высокоэффективных метода контрацепции, начиная с момента предоставления информированного согласия и на протяжении всего исследования, а также в течение по меньшей мере 6 месяцев после введения последней дозы исследуемого препарата.

с. При половой активности с беременной или кормящей женщиной необходимо постоянно использовать один из 2 вариантов контрацепции, начиная с момента предоставления информированного согласия и на протяжении всего исследования, а также в течение по меньшей мере 6 месяцев после введения последней дозы SEA-BCMA.

Субъекты с детородным потенциалом и получающие комбинированную терапию, которая включает помалидомид, должны соответствовать следующим условиям:

а. Необходимо иметь 2 отрицательных теста на беременность в сыворотке или моче



(минимальная чувствительность 25 мМЕ/мл или эквивалентных единиц ХГЧ). Один за 10-14 дней до начала введения исследуемого препарата и один за 24 часа до начала введения исследуемого препарата.

b. Должны дать согласие не пытаться забеременеть во время исследования и в течение по меньшей мере 6 месяцев после введения последней дозы исследуемого препарата.

c. Должны дать согласие не кормить грудью и не являться донором яйцеклеток, начиная с момента предоставления информированного согласия и в течение 6 месяцев после последней дозы исследуемого препарата. Должны дать согласие не являться донором крови в течение по меньшей мере 90 дней после завершения лечения в исследовании.

d. При половой активности, которая может привести к беременности, необходимо последовательно использовать 2 высокоэффективных метода контрацепции в течение 4 недель до начала лечения исследуемыми препаратами и продолжать в течение всего исследования, а также в течение по меньшей мере 6 месяцев после введения последней дозы исследуемого препарата.

Субъекты, которые могут быть отцами детей и зарегистрированы для участия в комбинированной терапии, которая включает помалидомид, должны соответствовать следующим условиям:

a. Должны дать согласие не являться донором спермы, начиная с момента предоставления информированного согласия и в течение всего периода исследования, а также в течение по меньшей мере 6 месяцев после последней дозы исследуемого препарата. Должны дать согласие не являться донором крови в течение по меньшей мере 90 дней после завершения лечения в исследовании.

b. В случае половой активности с лицом, обладающим детородным потенциалом, с вероятностью наступления беременности, или беременным или кормящим лицом, необходимо последовательно использовать 2 высокоэффективных метода контрацепции, одним из которых должен быть латексный или синтетический презерватив, начиная с момента предоставления информированного согласия и в течение всего исследования, а также в течение по меньшей мере 6 месяцев после последней дозы исследуемого препарата.

Кроме того, субъекты, зарегистрированные для участия в комбинированной терапии, которая включает помалидомид, должны быть готовы и способны соблюдать программу Стратегии оценки и снижения рисков Pomalyst® (REMS).

Кроме того, пациент должен дать письменное информированное согласие.

### ***Критерии исключения***

Предварительное воздействие любой другой терапии, направленной на ВСМА.

Наличие в анамнезе сведений о другом злокачественном новообразовании в течение 3 лет до получения первой дозы SEA-BCMA или любых признаков остаточного заболевания после ранее диагностированного злокачественного новообразования. Исключениями являются злокачественные новообразования с незначительным риском метастаза или наступления смерти (например, с 5-летней общей выживаемостью  $\geq 90\%$ ),

такие как подвергнутые надлежащему лечению карцинома *in situ* шейки матки, немеланомная карцинома кожи, локализованный рак предстательной железы, протоковая карцинома *in situ* или рак матки I стадии.

Активное церебральное/менингеальное заболевание, связанное с первичным злокачественным новообразованием. Пациенты с церебральными/менингеальными заболеваниями в анамнезе, связанными с первичным злокачественным новообразованием, допускаются к участию в исследовании, если ранее было проведено лечение заболевания центральной нервной системы.

Любая неконтролируемая вирусная, бактериальная или грибковая инфекция 3-й степени или выше (согласно NCICTCAE, версии 4.03) в течение 2 недель до получения первой дозы SEA-BCMA. Допускается стандартная противомикробная профилактика.

Положительный результат на гепатит В в тесте на экспрессию поверхностного антигена. Активная инфекция гепатита С (положительный результат полимеразной цепной реакции или противовирусная терапия для лечения гепатита С в течение последних 6 месяцев). Пациенты, проходившие лечение гепатита С, допускаются, если у них подтвержден устойчивый вирусологический ответ в течение 12 недель.

Известны положительный результат теста на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ).

Пациенты с предыдущей трансплантацией аллогенных стволовых клеток (ТСК).

Сведения в анамнезе о подтвержденном лабораторно-инструментальными методами церебральном сосудистом событии (инсульте или транзиторной ишемической атаке), нестабильной стенокардии, инфаркте миокарда или сердечных симптомах, соответствующих хронической сердечной недостаточности, класса III-IV, Нью-Йоркская ассоциация кардиологов (см. Приложение F), в течение 6 месяцев до получения первой дозы SEA-BCMA. В случае комбинированной терапии с помалидомидом: непереносимость профилактики тромбоэмболии во время исследования.

Текущая терапия другими системными противоопухолевыми или исследуемыми препаратами.

Химиотерапия, лучевая терапия, биопрепараты, исследуемые препараты и/или другое противоопухолевое лечение с иммунотерапией, которое не завершено за 4 недели до получения первой дозы SEA-BCMA или за 2 недели, в случае прогрессирования и восстановления после клинически значимого токсического явления, связанного с лечением. Терапия CAR-T-клетками, которая не завершена за 8 недель до получения первой дозы SEA-BCMA. Паллиативная лучевая терапия одного очага заболевания допускается с разрешения медицинского наблюдателя.

Системное лечение кортикостероидами (>10 мг эквивалента преднизолона в день) или другими иммунодепрессантами в течение 14 дней после регистрации в исследовании. Разрешены ингаляционные или наружные стероиды и адrenaльные заместительные стероиды в дозах, эквивалентных  $\leq 10$  мг преднизолона в день.

Пациенты, кормящие грудью, беременные или планирующие забеременеть с

момента предоставления информированного согласия до 6 месяцев после введения последней дозы исследуемого препарата.

Известная гиперчувствительность к любому вспомогательному веществу, содержащемуся в составе лекарственного препарата SEA-BCMA.

Пациенты с плазмоклеточным лейкозом ( $>2,0 \times 10^9$ /л циркулирующих плазматических клеток по стандартной лейкоцитарной формуле), макроглобулинемией Вальденстрема, синдромом POEMS (полиневропатия, органомегалия, эндокринопатия, моноклональный белок и изменения кожи) или клинически значимым амилоидозом.

Умеренная или тяжелая печеночная недостаточность, на которую указывает любой из следующих признаков:

а. Общий билирубин сыворотки с  $>1,5$ -кратным превышением верхней границы нормы (ВГН). У пациентов с синдромом Жильбера - общий билирубин  $>3 \times$  ВГН.

б. Аланинаминотрансфераза (АЛТ) или аспартатаминотрансфераза (АСТ)  $>3 \times$  ВГН  
 Серьезное сопутствующее нарушение или заболевание, которое, по мнению исследователя, может подвергнуть субъекта неоправданному риску или помешать надлежащей оценке безопасности и токсичности SEA-BCMA.

Только в случае комбинированной терапии: известная непереносимость кортикостероидов.

Только в случае комбинированной терапии: любые неконтролируемые психозы.

В случае комбинированной терапии с помалидомидом: предшествующее лечение помалидомидом или наличие в анамнезе сведений о реакции гиперчувствительности на предшествующую терапию IMiD (талидомидом или леналидомидом).

Только в случае комбинированной терапии: периферическая нейропатия  $\geq 2$  степени.

Только в случае комбинированной терапии: желудочно-кишечные заболевания, которые могут значительно изменять всасывание помалидомида.

#### ***Отмена лечения в исследовании***

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

Прогрессирующее заболевание (PD)

АЕ

Беременность

Решение исследователя

Решение пациента, не связанное с АЕ

Прекращение исследования по решению спонсора

Другое, не связанное с АЕ

При монотерапии пациенты, прекратившие применение SEA-BCMA, считались выбывшими из исследования. Пациенты, прекратившие применение исследуемого препарата, остаются в исследовании для последующего наблюдения до отзыва согласия, смерти или закрытия исследования, в зависимости от того, что наступит раньше.

При комбинированной терапии пациенты, прекратившие применение SEA-BCMA и

дексаметазона, будут считаться выбывшими из исследуемого лечения. Пациенты, получающие дексаметазон и прекратившие терапию кортикостероидами, могут продолжать получать SEA-BCMA в качестве монотерапии с одобрения медицинского наблюдателя. Пациенты, прекратившие применение SEA-BCMA, будут считаться выбывшими из исследования.

#### ***Досрочное исключение пациента из исследования***

Участие любого пациента в исследовании может быть прекращено по любой из следующих причин:

- а) отзыв согласия пациента;
- б) Повторное лечение;
- с) Прекращение исследования спонсором;
- г) Потеря контакта для последующего наблюдения;
- д) Смерть;
- е) Другое.

#### ***Терапия***

SEA-BCMA представляет собой нефукозилированное моноклональное антитело, направленное против BCMA.

Руководство по повышению дозы у отдельных пациентов, имеющих потенциал для достижения более высокой эффективности при дозе, превышающей уровень дозы, назначенный во время повышения дозы, описано в настоящем документе.

#### ***Описание***

SEA-BCMA представляет собой стерильный раствор без консервантов, от бесцветного до светло-желтого цвета, прозрачный или слегка опалесцирующий, без видимого присутствия твердых частиц. SEA-BCMA поставлялся в стеклянных флаконах с однократной дозой. Раствор лекарственного средства разбавляли стерильным 0,9% раствором хлорида натрия для инъекций, стандарта Фармакопеи США (USP), или эквивалентом для внутривенного (в/в) введения.

Лекарственный препарат SEA-BCMA был снабжен этикеткой, указывающей номинальное содержание 100 мг/флакон. Каждый флакон содержал 110 мг SEA-BCMA, что позволяло отбирать для применения количество, указанное на этикетке. Лекарственный продукт SEA-BCMA состоит из SEA-BCMA (20 мг/мл), гистидина, аргинина, трегалозы и полисорбата 80. pH продукта составлял приблизительно 6,5.

#### ***Доза и введение***

SEA-BCMA вводили в назначенной дозе путем в/в инфузии. SEA-BCMA не вводили в/в струйно или болюсно. SEA-BCMA не смешивали с другими препаратами.

Во время Курса 1, в День 1, пациенты находились под тщательным наблюдением в клинике в течение по меньшей мере 6 часов после завершения введения исследуемого препарата во время повышения дозы. Регистрировали основные физиологические показатели. Дополнительный мониторинг в последующих курсах был предусмотрен при проверке данных по безопасности. Период наблюдения после завершения введения

исследуемого препарата во время Курса 1, в День 1 был сокращен до 2 часов во время увеличения дозы монотерапии и в когортах интенсивной монотерапии и комбинированной терапии после проверки данных когорты повышения дозы, в которой не отмечали случаев инфузионных реакций (IRR) с задержкой начала.

Продолжительность инфузии изменялась в зависимости от метода инфузионного введения и дозы SEA-BCMA.

Первоначальный подход к введению SEA-BCMA заключался в ступенчатой инфузии. При ступенчатой инфузии скорость инфузии увеличивали через заданные промежутки времени, пока не была достигнута определенная максимальная скорость инфузии. Первую инфузию SEA-BCMA начинали со скоростью 50 мг/час. Если первые 30 минут пациент переносил хорошо, скорость постепенно увеличивали (не более чем 2-кратное увеличение скорости) каждые 30 минут в зависимости от переносимости, до достижения максимальной скорости (400 мг/час). При последующих инфузиях скорость инфузии можно было увеличивать быстрее в течение более коротких промежутков времени; например, после первых 15 минут скорость можно постепенно увеличивать (не более чем 2-кратное увеличение скорости) каждые 15 минут в зависимости от переносимости, пока не будет достигнута максимальная скорость.

По мере накопления клинического опыта применения ступенчатой инфузии максимальную скорость можно увеличивать или уменьшать в зависимости от накопленных данных по безопасности и/или рекомендаций SMC. Кроме того, можно оценивать альтернативные подходы к введению SEA-BCMA для контроля потенциальных сигналов по безопасности, в том числе IRR, в соответствии с рекомендациями SMC. Они могут включать систематическое применение следующих стратегий: увеличение запланированной продолжительности инфузии, инфузия с фиксированной продолжительностью (введение с фиксированной скоростью инфузии), введение разделенных доз или изменение премедикации.

#### ***Инфузия с фиксированной продолжительностью***

Были предусмотрены некоторые критерии в отношении инфузии с фиксированной продолжительностью:

В случае применения инфузии с фиксированной продолжительностью, продолжительность инфузии SEA-BCMA определяется врачом. По мере накопления клинического опыта инфузии SEA-BCMA продолжительность инфузии может быть увеличена или уменьшена в зависимости от накопленных данных по безопасности и/или рекомендаций SMC.

У отдельного пациента в случае, если пациент не может переносить инфузию, продолжительность инфузии может быть увеличена; продолжительность инфузии при последующих инфузиях также может быть увеличена по решению исследователя с разрешения медицинского наблюдателя. И наоборот, если у пациента не наблюдается IRR выше 1-й степени при последовательных инфузиях, продолжительность инфузии может быть уменьшена (т.е. инфузию проводят с более высокой скоростью) по решению

исследователя с разрешения медицинского наблюдателя, причем реализация этого может зависеть от дозы и когорты.

Если применяется фиксированная скорость инфузии, дозу вводят с фиксированной скоростью, а не в течение фиксированного времени.

Например, при фиксированной скорости инфузии 50 мг/час дозу 100 мг будут вводить в течение 2 часов. По мере накопления клинического опыта введения с фиксированной скоростью инфузии скорость может быть увеличена или уменьшена на основании накопленных данных по безопасности и/или рекомендаций SMC.

У отдельного пациента в случае, если пациент не может переносить скорость инфузии, скорость инфузии может быть снижена при последующих инфузиях по решению исследователя с разрешения медицинского наблюдателя. И наоборот, если у отдельного пациента IRR не выше 1-й степени при последовательных инфузиях, скорость инфузии может быть увеличена по решению исследователя с разрешения медицинского наблюдателя.

#### ***Введение отдельными дозами***

Были предусмотрены некоторые критерии в отношении введения отдельных доз:

Если производят введение отдельными дозами, дозу делят и вводят отдельно в течение некоторого периода времени. Например, дозу можно разделить на 2 части, причем первые 10% дозы вводят в течение примерно 45 минут, после чего следует 30-минутный период наблюдения, пока пациент остается в кресле для инфузий. Если исследователь определяет, что пациент нормально перенес начальную инфузию SEA-BCMA, оставшиеся 90% вливают в течение приблизительно 45 минут.

#### ***Модификации дозы***

Для каждого пациента допускается удлинение интервалов между введением доз в связи с токсическим действием, включая DLT, после одобрения медицинским наблюдателем. Пациенты, перенесшие DLT в течение Курса 1, не получали последующее лечение SEA-BCMA, за исключением случаев, когда улучшение клинических показателей было продемонстрировано при достаточном контроле токсических явлений и было одобрено медицинским наблюдателем. Примеры улучшения клинических показателей включают объективный ответ (OR), оцениваемый с помощью визуализации, лабораторного исследования или физических методов диагностики; или SD и клиническое улучшение симптомов, связанных с заболеванием, по оценке исследователя. Если было продемонстрировано улучшение клинических показателей, интервал между введением доз удлиняли на 50-100% после обсуждения с медицинским наблюдателем. При принятии решения учитывали тип и тяжесть наблюдаемого АЕ. У пациентов, получающих минимальную дозу, интервал между введением доз может быть увеличен, или лечение пациента может быть прекращено.

Если у пациента возникали клинически значимые неразрешавшиеся АЕ в день запланированного введения дозы, введение дозы откладывали на срок до 7 дней. Задержки введения дозы по другим причинам или продолжительностью более 7 дней обсуждались с

медицинским наблюдателем; в течение периода DLT пациенты не получали дальнейшего лечения SEA-BCMA, если не было продемонстрировано улучшение клинических показателей при достаточном контроле токсических явлений, и не было получено одобрение медицинского наблюдателя. У пациентов, нуждающихся в отсрочке введения дозы больше чем на 7 дней из-за неразрешенного АЕ, последующие дозы снижали или увеличивали на 50-100% интервал между введением доз после обсуждения с медицинским наблюдателем. Задержка введения дозы, превышающая продолжительность интервала между введением доз больше чем в два раза, требовала прекращения пациентом лечения в исследовании.

При введении доз один раз в 2 недели (q2wk), если у пациента в День 15 возникали клинически значимые неразрешенные АЕ, которые препятствовали введению дозы, визит в День 15 откладывали на  $\leq 7$  дней. На седьмой день, если пациент не может получить дозу, вторую дозу курса исключают, при этом визит в День 15 будет пропущен, и будет проведен визит в День 22. Если введение дозы в День 15 было отложено на  $\leq 7$  дней, оценки в исследовании, необходимые для Дня 15-28, будут отложены на то же количество дней, на какое произошла задержка введения дозы, а введение исследуемого препарата в следующем курсе будет отложено, по меньшей мере, на такое же количество дней.

При интенсивной схеме применения в еженедельных индукционных Курсах 1 и 2, если у пациента имеется клинически значимое неразрешенное АЕ, которое препятствовало введению дозы на День 8, 15 или 22, введение дозы можно отложить на  $\leq 3$  дня. На третий день, если пациент не может получить дозу, дозу SEA-BCMA исключают, при этом будет пропущен соответствующий визит; график введения доз и посещений будет возобновлен на следующей неделе (например, в День 22, если был пропущен День 15). Впрочем, если введение дозы в День 8, 15 или 22 задерживается на  $\leq 3$  дня, последующие оценки в исследовании в течение того же курса будут отложены на то же количество дней, на какое произошла задержка дозы, и введение исследуемого препарата для следующей дозы будет отложено с задержкой не меньше чем на то же количество дней.

В течение периода DLT (Курс 1) введение фактора роста и поддержку трансфузией не рекомендовали, если только это не было показано с медицинской точки зрения; пациенты, которые получают фактор роста (например, Г-КСФ или ГМ-КСФ) или трансфузионную поддержку (кроме переливаний эритроцитарной массы при анемии, связанной с ММ) в течение этого периода по причинам, отличным от DLT, могут не подходить для оценки DLT. Рассматривали поддержку факторами роста для профилактики или лечения цитопений в последующих курсах (Таблица 5). Во время повышения дозы у пациентов с нейтропенией 4-й степени проводили общий анализ крови (ОАК) с лейкоцитарной формулой при последующем наблюдении, полученный через 5 дней с момента оценки для оценки DLT. Кроме того, пациентам с нарушениями электролитного баланса 3-й степени делали развернутый биохимический анализ при последующем наблюдении, полученный через 72 часа с момента оценки для оценки DLT. Биохимический анализ сыворотки и общий анализ крови (ОАК) собирали минимально по еженедельному

графику во время задержек введения доз вследствие токсичности.

В Таблице 5 описаны рекомендуемые модификации доз при токсических эффектах, связанных с исследуемым лечением.

**Таблица 5: Рекомендуемые модификации дозы в случае связанного с SEA-BCMA токсического действия**

Токсические эффекты	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Негематологические (АЕ или отклонение лабораторных показателей от нормы)	Продолжение на таком же уровне дозы	Продолжение на таком же уровне дозы	Отмена дозы, пока токсические эффекты не достигнут ≤ Степени 1 или исходного уровня <sup>а</sup> , с последующим возобновлением лечения на том же уровне дозы	Прекращение лечения в исследовании
Гематологические (нейтропения, тромбоцитопения и анемия)	Продолжение на таком же уровне дозы	Продолжение на таком же уровне дозы	Первое возникновение: Отмена дозы до разрешения до исходного уровня; в случае Степени 3 лечение возобновляют на том же уровне дозы; в случае Степени 4 либо возобновляют лечение на том же уровне дозы после обсуждения с медицинским монитором, либо прекращают лечение по решению исследователя. Задержка лечения до 7 дней допускается <sup>а</sup> . Второе возникновение: Отмена дозы, пока токсические эффекты не достигнут ≤ Степени 2 или исходного уровня <sup>а</sup> . Либо возобновляют лечение на том же уровне дозы с поддержкой факторами роста после обсуждения с медицинским монитором, либо лечение в исследовании прекращают по решению исследователя <sup>б</sup>	Отмена дозы до ≤ Степени 2 или Степени 3 либо возобновляют лечение на том же уровне дозы после обсуждения с медицинским монитором, либо прекращают лечение по решению исследователя
Инфузионная реакция	См. Раздел I A.1			

<sup>а</sup> Задержки лечения >7 дней нужно обсуждать с медицинским наблюдателем

Повышение дозы у отдельного пациента допускалось, если пациент нормально переносил по меньшей мере 1 курс SEA-BCMA и достигал SD или лучшего ответа. Дополнительные курсы лечения могут назначать с дозой на 1 уровень ниже текущего уровня дозы при повышении дозы (или на уровне MTD, если это было определено).

#### **Дексаметазон**

Дексаметазон будет давать в Дни 1, 8, 15 и 22 каждого 28-дневного курса. Дексаметазон будут вводить путем в/в инфузии или перорально (п/о) в дозе 40 мг. Доза дексаметазона составляет 20 мг для пациентов ≥75 лет или с ИМТ < 18,5, или с известной



непереносимостью 40 мг дексаметазона. В дни, когда вводят SEA-BCMA, дексаметазон вводят за 1-3 часа до инфузии SEA-BCMA.

### Модификации дозы

Модификации дозы и симптоматическая терапия в зависимости от токсического действия перечислены в Таблице 6.

**Таблица 6: Модификации дозы в случае токсического действия, связанного с дексаметазоном**

Категория СТСАЕ	Токсическое действие	Рекомендуемая модификация дозы/симптоматическая терапия
Со стороны ЖКТ	Диспепсия 1-2 степени, язва желудка или язва двенадцатиперстной кишки, гастрит, требующий медицинского контроля	Применение ингибитора протонного насоса, такого как омепразол. Если симптомы сохраняются, дозу дексаметазона снижают на 50%
	≥Степени 3, требующее госпитализации или хирургического вмешательства	Прием дексаметазона продолжают, пока симптомы не будут в достаточной мере устранены. Затем снова переходят к 50% от текущей дозы дексаметазона в сочетании с параллельной терапией ингибитором протонного насоса, таким как омепразол. Если симптомы сохраняются несмотря на вышеуказанную меру, дексаметазон отменяют и не возобновляют.
	Острый панкреатит	Дексаметазон отменяют и не возобновляют.
Со стороны сердечно-сосудистой системы	Отек ≥Степени 3, ограничивающий функции и устойчивый к терапии, или анасарка	Мочегонные средства по мере необходимости и доза дексаметазона уменьшения на 25%; если отек сохраняется несмотря на вышеупомянутые меры, дозу уменьшения к 50% начальной дозы; прекратите дексаметазон и не возобновляйтесь, сохраняются ли симптомы несмотря на 50%-е сокращение
Неврология/психиатрия	Расстройство или изменение настроения ≥Степени 2, нарушающие функцию	Считайте дексаметазон до симптомов адекватно управляемым. Перезапуск в 50% текущей дозы. Если симптомы сохраняются несмотря на вышеупомянутую меру, прекращают дексаметазон и не возобновляют

Со стороны скелетно-мышечной системы	Мышечная слабость $\geq$ Степени 2, симптоматическая и нарушающая функцию, но не нарушающая повседневную деятельность Мышечная слабость $>$ Степени 2, симптоматическая и нарушающая повседневную деятельность	Дозу дексаметазона снижают на 25%; если слабость сохраняется несмотря на вышеуказанные меры, дозу снижают до 50% от начальной дозы; дексаметазон отменяют и не возобновляют, если симптомы сохраняются, несмотря на 50% Прием дексаметазона продолжают, пока мышечная слабость не достигнет $\leq 1$ степени или исходного уровня. Затем дозу дексаметазона снижают на 25% и возобновляют; если слабость сохраняется несмотря на вышеуказанные меры, дозу снижают до 50% от начальной дозы; дексаметазон отменяют и не возобновляют, если симптомы сохраняются, несмотря на 50%
Метаболическая <sup>a</sup>	Гипергликемия $\geq$ Степени 3	Лечение инсулином или пероральными гипогликемическими средствами при необходимости. Если симптомы не поддаются контролю несмотря на вышеуказанные меры, дозу снижают с шагом 25%, пока уровни не станут удовлетворительными
Общая	Бессонница $\geq$ Степени 2	Дозу дексаметазона снижают на 50%

<sup>a</sup> Пациенты, которые начинают участие в исследовании с повышенным гемоглобином A1c (HbA1c) ( $\geq 6,5\%$ ) или уровнем глюкозы натощак ( $\geq 126$  мг/дл) при скрининге, должны быть направлены в соответствующее медучреждение для контроля глюкозы до или в течение 1 недели после начала исследуемого лечения в Курсе 1.

### ***Помалидомид***

Помалидомид можно давать один раз в день в дозе 4 мг внутрь в Дни 1-21 каждого 28-дневного курса. В День 1 Курса 1 помалидомид можно вводить за 1-3 часа до инфузии SEA-BCMA, чтобы обеспечить подходящее время для ФК анализа. Затем помалидомид можно принимать примерно в одно и то же время ежедневно и без еды (по меньшей мере за 2 часа до или через 2 часа после каждого приема пищи). Капсулы можно проглатывать целиком, запивая водой и не вскрывая, не разламывая и не разжевывая.

Предлагаемые модификации дозы и симптоматическая терапия в зависимости от токсических эффектов представлены в таблице ниже.

**Таблица 7: Рекомендуемые модификации дозы в случае токсического действия, связанного с помалидомидом**

Категория NCI-CTCAE	Токсическое действие	Рекомендуемая модификация дозы
Гематологическая	Тромбоцитопения 4 степени, при каждом возникновении	Отмена помалидомида и еженедельный контроль общего анализа крови, пока тромбоцитопения не уменьшится до $\leq 2$ степени, затем возобновление помалидомида в дозе на 1 мг меньше, чем предыдущая доза, п/о ежедневно*.

	Нейтропения 4 степени или фебрильная нейтропения любой степени, при каждом возникновении	Отмена помалидомида и еженедельный контроль общего анализа крови, пока нейтропения не уменьшится до $\leq 2$ степени, затем возобновление помалидомида в дозе на 1 мг меньше, чем предыдущая доза, п/о ежедневно*.
Со стороны ЖКТ	Повышение АСТ или АЛТ 1 степени или выше, или повышение от исходной степени СТСАЕ	Отмена помалидомида, пока значения ферментов печени не возвратятся к нормальному или исходному уровню. Предусмотрено возобновление помалидомида в дозе на 1 мг меньше, чем предыдущая доза <sup>а</sup> .
Другое	Негематологические токсические явления $\geq 3$ степени	Отмена помалидомида и ожидание снижения токсического действия до $\leq 2$ степени, затем возобновление помалидомида в дозе на 1 мг меньше, чем предыдущая доза, п/о ежедневно. Постоянное прекращение приема помалидомида в случае развития ангионевротического отека, анафилаксии, сыпи 4 степени, шелушения кожи, появления пузырей или любой другой тяжелой дерматологической реакции.

\* Если токсические эффекты возникают после снижения дозы до 1 мг, прием помалидомида прекращают.

АЛТ=аланинаминотрансфераза, АСТ=аспартатаминотрансфераза, СYP=цитохром P, NCI-СТСАЕ=Общие терминологические критерии нежелательных явлений Национального института онкологии, п/о=перорально

При необходимости одновременного применения сильных ингибиторов СYP1A2 в присутствии сильных ингибиторов СYP3A4 и P-гликопротеина следует рассмотреть возможность снижения дозы помалидомида на 50%.

Рекомендации по модификации дозы основаны на инструкции по медицинскому применению помалидомида, которая содержит дополнительные рекомендации по введению доз помалидомида.

### ***Купирование нежелательной реакции***

#### **1. Купирование инфузионных реакций SEA-BCMA**

IRR могут возникать при инфузии моноклональных антител, таких как SEA-BCMA. Инфузию следует проводить в центре, надлежащим образом оборудованном и укомплектованном персоналом для лечения анафилаксии в случае ее возникновения. Все поддерживающие меры, соответствующие оптимальному уходу за пациентом, должны применяться на протяжении всего исследования в соответствии со стандартами учреждения. Поддерживающие меры могут включать увеличение времени инфузии и/или введение препаратов для лечения IRR.

Во время повышения дозы могут изучать дополнительные стратегии облегчения состояния для устранения IRR. Они могут быть реализованы согласно рекомендации SMC и могут включать, без ограничения, некоторые или все из следующего:

Замедление, прерывание или другие корректировки введения SEA-BCMA

Потенциальная премедикация или постмедикация для инфузий, например:

o Антигистаминные средства, такие как дифенгидрамин 50 мг внутривенно или

эквивалент, и фамотидин 40 мг внутривенно или эквивалент

- o Жаропонижающие средства, такие как ацетаминофен 500-1000 мг внутрь
- o Противорвотные средства, такие как ондансетрон
- o Внутривенная инфузионная терапия, например, физиологический раствор
- o Спазмолитики, такие как меперидин
- o Сосудосуживающие средства

o Кортикостероиды, такие как гидрокортизон 100 мг внутривенно или эквивалент, или метилпреднизолон 40 мг внутривенно или эквивалент (для пациентов, не получающих дексаметазон в виде комбинированной терапии)

Рекомендации по лечению IRR подробно описаны в Таблице 8. IRR надлежит оценивать в соответствии с рекомендациями NCI CTCAE, версии 4.03.

**Таблица 8: Купирование инфузионных реакций**

Степень IRR <sup>a</sup>			
Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Умеренная транзиторная реакция; приостановка лечения SEA-BCMA не показана; вмешательство не показано	Приостановка лечения SEA-BCMA показана, но быстрый ответ на симптоматическое лечение (например, антигистамины, НПВС, наркотические анальгетики, в/в инфузии); профилактические препараты показаны в течение $\leq 24$ ч	Длительные (например, отсутствует быстрый ответ на симптоматическое лечение и/или быстрая остановка инфузии); возобновление симптомов после начального улучшения; госпитализация показана в случае клинических осложнений	Угрожающие жизни последствия; показано неотложное вмешательство
Рекомендации по лечению			
Более частый контроль основных физиологических показателей, пока симптомы не разрешаются, и состояние пациента не становится стабильным с медицинской точки зрения. Назначение симптоматической терапии по медицинским показаниям.	Приостановка лечения SEA-BCMA. Более частый контроль основных физиологических показателей, пока симптомы не разрешаются, и состояние пациента не становится стабильным с медицинской точки зрения. Назначение симптоматической терапии по медицинским показаниям. Если пациент быстро отвечает на лечение	Остановка лечения SEA-BCMA. Назначение дополнительного лечения по показаниям. Рассмотрение возможности госпитализации.	Немедленная остановка лечения SEA-BCMA. Госпитализация.

	и, по мнению исследователя, его состояние стабильно, лечение SEA-BCMA может быть продолжено с более низкой частотой.	
	Модификации дозы	
Рассмотрение премедикации с последующим лечением SEA-BCMA.	Рассмотрение премедикации с последующим лечением SEA-BCMA. Рассмотрение более низкой частоты введения лекарственного препарата. Если после вышеуказанных мер возник рецидив, рассмотрение снижения дозы на 1 уровень дозы ниже текущей дозы.	Пациенты с IRR, которая разрешается до исходного уровня или 1 степени, или ниже в течение приблизительно 2 часов после вмешательства, могут продолжать применение SEA-BCMA в той же дозе с премедикацией, требуемой перед введением всех последующих доз, если это одобрено медицинским наблюдателем. ИЛИ Окончательное прекращение лечения в исследовании.

По версии NCI-CTCAE 4.03

Если возникает анафилаксия, назначение SEA-BCMA должно быть немедленно и окончательно прекращено.

Обо всех явлениях IRR 3 или 4 степени (с началом во время инфузии или в течение  $\leq 24$  ч после инфузии) или реакции гиперчувствительности (с началом через  $>24$  ч после инфузии) необходимо немедленно сообщать спонсору или представителю, независимо от связи с SEA-BCMA. Все события 4 степени тяжести представляют собой серьезные нежелательные явления (SAE), о которых необходимо сообщать в течение 24 часов.

Пациенты с IRR  $\geq 3$  степени или отсроченной реакцией гиперчувствительности должны пройти визит по поводу инфузионной реакции/реакции гиперчувствительности (IHR) и визит IHR при последующем наблюдении для оценки и сбора образцов крови для анализа механизма действия реакции.

#### ***Необходимая премедикация и постмедикация для SEA-BCMA***

Стандартную премедикацию при инфузионных реакциях не следует проводить до введения первой дозы SEA-BCMA. Тем не менее, пациенты, у которых наблюдались IRR, получали последующую премедикацию, такую как антигистаминные препараты (например, 50 мг дифенгидрамина в/в или эквивалент и 40 мг фамотидина в/в или эквивалент), кортикостероиды (например, 100 мг гидрокортизона в/в или эквивалент) или ацетаминофен (например, 500-1000 мг п/о), по меньшей мере за 30 минут до инфузии. По мере накопления

клинического опыта инфузий SEA-BCMA может быть назначена стандартная премедикация перед введением первой дозы исследуемого препарата, как это рекомендовано SMC.

Постмедикации для SEA BCMA не потребовались.

В когорте интенсивного лечения, когорте комбинированной терапии с дексаметазоном и когорте комбинированной терапии с помалидомидом и дексаметазоном стандартную премедикацию инфузионных реакций следовало проводить до инфузии SEA-BCMA в соответствии со следующей схемой, если отсутствовали противопоказания или рекомендации SMC или медицинского наблюдателя:

Жаропонижающее+антигистаминное средство: вводить примерно за 45-90 минут до инфузии SEA-BCMA (требуется всем пациентам для всех доз во время Курса 1 и Курса 2).

(1) Ацетаминофен, внутрь, от 650 до 1000 мг

(2) Дифенгидрамин, внутрь или внутривенно, от 25 до 50 мг (или эквивалентный H<sub>1</sub>-блокатор)

Если во время Курса 1 или Курса 2 не возникает IRR (инфузионных реакций): одну или обе премедикации можно исключить, начиная с дозы в День 1 Курса 3.

Если IRR возникает, несмотря на прием ацетаминофена+антигистаминного препарата

Лечение с применением симптоматической терапией в зависимости от симптомов.

Для пациентов с монотерапией (не получающих дексаметазон) добавить:

Метилпреднизолон, в/в, 100 мг (или эквивалентную дозу кортикостероида среднего или длительного действия) при необходимости, за 1-3 часа до следующей инфузии SEA-BCMA. Если пациент переносит эту инфузию без развития IRR, доза метилпреднизолона может быть снижена до 60 мг (или эквивалентной дозы кортикостероида среднего или длительного действия), вводимого перорально или в/в перед последующими дозами.

Могут быть предусмотрены дополнительные премедикации (например, H<sub>2</sub>-блокаторы или ингибиторы лейкотриенов).

Для пациентов с комбинацией (получающих дексаметазон) добавить:

Блокатор H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов (40 мг фамотидина в/в или эквивалент) при необходимости, предварительно вводимый за 45-90 минут до всех последующих доз SEA-BCMA.

Могут быть предусмотрены дополнительные премедикации (например, ингибиторы лейкотриенов).

### *Оценки в исследовании*

#### *Скрининговые/исходные оценки*

В это исследование были включены только пациенты, которые соответствовали всем критериям включения и исключения. Оценки начинали после получения от пациента подписанного информированного согласия.

Сведения о перенесенных пациентом заболеваниях включают тщательный обзор значимых эпизодов общего анамнеза, текущих состояний, любого лечения

предшествующих злокачественных новообразований и ответа на предшествующее лечение, а также применения любых сопутствующих препаратов. Количество предшествующих линий терапии определяли с использованием критериев, установленных Rajkumar et al. (Rajkumar et al., Blood 126(7): 921-2, 2015). Вкратце:

Если схему лечения прерывают по какой-либо причине и начинают другую схему лечения, это считается новой линией терапии.

Новая линия терапии также считается начатой, когда по какой-либо причине производится незапланированная замена или добавление 1 или больше препаратов в существующий курс терапии.

У пациентов, перенесших больше 1 АТСК (за исключением запланированной тандемной АТСК), каждую трансплантацию после первой следует считать новой линией терапии.

Запланированный курс терапии, состоящий из нескольких фаз, таких как индукционная терапия, после которой следует первая АТСК и поддерживающая терапия, считают одной линией терапии.

Исходное сканирование плазмцитомы проводили во время скрининга только в случаях предполагаемой или известной плазмцитомы. Во время лечения оценку плазмцитомы проводили в любое время, чтобы подтвердить ответ PR или лучше, или по клиническим показаниям для подтверждения PD.

Пунктат костного мозга (включая стусок из пунктата костного мозга) и образец биопсии требовались в качестве части визита для оценки исходного состояния.

Физикальное обследование включало оценку следующих частей/систем тела: брюшной полости, конечностей, головы, сердца, легких, шеи и неврологии. Также измеряли вес и рост; можно использовать измерения роста, полученные в течение предыдущих 12 месяцев.

Анализ крови и мочи включали общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, развернутый биохимический анализ, серологический анализ (гепатит В и С), РТ/РТТ/INR, hBA1c (для пациентов в комбинированной когорте) и анализ мочи. Тест на беременность проводили у пациенток с детородным потенциалом. Анализ мочи с микроскопией требовался, если результаты анализа мочи отклонялись от нормы. Разовой порции мочи для вычисления соотношения белка/креатинина (UPC) было достаточно; однако если UPC>2, требовался дополнительный сбор 24-часовой мочи для расчета UPC.

Образцы крови собирали для оценки фармакодинамических биомаркеров.

#### ***Оценки ответа/эффективности***

Оценка ответа включала SPEP/иммунофиксацию, UPEP/иммунофиксацию (у пациентов с исходным уровнем М-белка в моче  $\geq 200$  мг/24 часа или для оценки VGPR или лучшего ответа), SFLC, количественный анализ иммуноглобулинов и оценку плазмцитомы с помощью визуализации (в исходном состоянии, каждые 4 курса и в дополнительное время при наличии клинических показаний). Эти образцы собирали для оценки в ближайшей лаборатории. Кроме того, кровь исследовали в центральной

лаборатории с использованием модифицированного SPEP для пациентов с IgG-миеломой.

Пунктат костного мозга, включая стусок из пунктата костного мозга, и образец биопсии требовались в качестве части визита для оценки исходного состояния, а также в День 4 Курса 1 (только в расширенной когорте, в зависимости от активности, наблюдаемой при повышении дозы или возникающей при повышении дозы), День 22-28 Курса 2 и для подтверждения полного ответа у пациентов с отрицательным результатом на М-белок в крови и моче. При интенсивной монотерапии и комбинированной терапии пунктат костного мозга и образец биопсии также требовались в Курсе 6 и каждые 6 курсов после этого. Образцы пунктата костного мозга и биопсии оценивали локально в центре для клинической оценки (за исключением образца Дня 4 Курса 1). Кроме того, в этих образцах анализ биомаркеров проводили централизованно. Любые дополнительные пунктаты костного мозга и образцы биопсии, собранные в любое другое время во время исследования, также могут быть представлены для оценки в центральной лаборатории.

Образцы костного мозга подвергались централизованному исследованию для оценки ответа/резистентности к SEA-BCMA и могли включать, помимо прочего: оценку экспрессии BCMA, иммунную активацию, определение профиля риска заболевания, анализ профиля экспрессии генов и оценку минимальной остаточной болезни (MRD).

Определение противоопухолевой активности было основано на оценках ответа, выполненных в соответствии с критериями IMWG 2016 (Kumar et al., *Lancet Oncol* 17(8): e328-46, 2016), и решения о лечении, принятые исследователем, основывались на этих оценках. Клинический ответ (sCR, CR, VGPR, PR, SD и PD) определяли при каждой оценке на основе данных из локальной лаборатории (и модифицированного SPEP, проводимого в центральной лаборатории для пациентов с IgG MM), результатов лучевой диагностики и клинических оценок. Прогрессирование заболевания было основано на критериях IMWG 2016 и/или клиническом прогрессировании заболевания по оценке исследователя. Все ответы IMWG были подтвержденными ответами. В соответствующих случаях определение иммунофенотипического CR, статуса MRD и минимального ответа проводили в соответствии с критериями IMWG 2016.

#### ***Оценка фармакокинетики и иммуногенности***

Образцы крови и костного мозга собирали для оценки ФК и АТА. Выполненные квалифицированными специалистами анализы использовались для измерения концентрации SEA-BCMA в сыворотке и костном мозге и АТА в сыворотке. Остальные образцы ФК были направлены в архив для возможного анализа образцов, связанных с SEA-BCMA. Анализы включали твердофазный иммуноферментный анализ (ИФА), а также другие анализы, если требовалось дополнительное исследование.

Для оценки АТА использовали электрохемилюминесцентный анализ, выполненный квалифицированным специалистом.

#### ***Исследования биомаркеров***

Образцы периферической крови и костного мозга для анализа биомаркеров собирали в моменты времени, указанные в следующих разделах. В дополнение к



обязательному по протоколу сбора образцов опухоли, образцы костного мозга, собранные по решению исследователя, могут быть представлены для анализа биомаркеров в центральной лаборатории. Для всех коллекций костного мозга центры предоставляли пунктаты костного мозга, а также образцы биопсии костного мозга и образцы сгустков пунктата костного мозга в виде фиксированных формалином и залитых парафином блоков (FFPE). Для образцов, полученных для SOC, неокрашенные предметные стекла могут быть представлены, если недоступен блок FFPE для биопсии костного мозга или сгустка. Образцы направляли в центральную лабораторию для анализа, как описано в руководстве по проведению лабораторных исследований.

Образцы оценивали на экспрессию BCMA и соответствующие биомаркеры, которые могут быть связаны с активностью SEA-BCMA и/или изменениями ответа на лечение. Анализ опухолевой ткани и периферической крови также может включать маркеры, связанные с прогнозом, ответом или резистентностью. Изменения субпопуляций иммунных клеток периферической крови оценивали как потенциальные фармакодинамические маркеры и маркеры безопасности.

#### ***Определение генетического профиля эффекторных клеток***

Были определены малые нуклеотидные полиморфизмы FcγRII и FcγRIII, которые могут влиять на ответ на SEA-BCMA, включая, без ограничения, анализ на следующие полиморфизмы:

FCGR3IA - 158V/F

FCGR3IA - 131H/R

#### ***Бессывороточная легкая цепь и модифицированный SPEP***

Свободные легкие цепи каппа и лямбда определяли в сыворотке пациентов как суррогатные маркеры противоопухолевой активности.

У пациентов с IgG-миеломой, имеющих низкий уровень сывороточного M-белка SPEP, для оценки остаточного сывороточного M-белка в отсутствие взаимодействия с SEA-BCMA использовали контрольный модифицированный анализ SPEP.

#### ***Имунофенотипирование периферической крови***

Образцы периферической крови собирали для оценки циркулирующих иммунных клеток с помощью проточной цитометрии. Изменения в субпопуляциях циркулирующих иммунных клеток измеряли как потенциальные фармакодинамические маркеры активности SEA-BCMA. Измерения проточной цитометрии включали, помимо прочего, определение NK-клеток, моноцитов, Т-клеток и В-клеток.

#### ***Цитокины/хемокины в плазме***

Уровни циркулирующих цитокинов/хемокинов можно оценивать с помощью ИФА и/или мультиплексных анализов цитокинов/хемокинов.

#### ***Растворимая мишень и лиганды***

Уровни циркулирующего растворимого BCMA (sBCMA), APRIL и BAFF можно оценить с помощью ИФА или других методов (например, ЖХ-МС или проточной цитометрии).

### ***Биомаркеры в плазме и МКПК***

Плазму и МКПК собирали для ретроспективного анализа клеточных и циркулирующих биомаркеров, связанных с ответом и/или резистентностью к SEA-BCMA.

### ***Исследование опухолевой ткани***

Пунктаты костного мозга и образцы биопсии собирали в исходном состоянии и во время лечения для оценки релевантных для заболевания иммунных субпопуляций, определения опухолевой нагрузки, исследования глубины ответа и определения прогностических сигнатур и ответа на лечение. Дополнительный белок, анализ профиля экспрессии генов, а также дальнейший молекулярный анализ опухоли на маркеры риска, связанные с миеломой, также можно оценивать для выявления биомаркеров, позволяющих прогнозировать ответ или резистентность к SEA-BCMA.

### ***Имунофенотипирование костного мозга***

Экспрессию BCMA на опухолевых плазматических клетках, а также присутствие и изменения иммунных компонентов в костном мозге можно оценивать с помощью проточной цитометрии и/или иммуногистохимии.

### ***Анализ профиля экспрессии генов/NGS/FISH***

Исходные и связанные с лечением изменения профилей экспрессии генов в опухоли и ее микроокружении можно оценивать с помощью РНК секвенирования опухолевых (CD138-положительных) и неопухолевых (CD138-отрицательных) клеток, выделенных из пунктатов костного мозга, для определения сигнатур прогностического риска заболевания, а также исходных характеристик и изменений во время лечения, которые могут коррелировать с ответом или резистентностью. Цитогенетические анализы или секвенирование ДНК CD138-положительных плазматических клеток, обогащенных из пунктата костного мозга, собранного в исходном состоянии, также могут быть выполнены для дальнейшего определения генетических изменений, которые позволяют прогнозировать ответ на SEA-BCMA или могут быть связаны с ним.

### ***MRD***

Оценка MRD с использованием анализа Adaptive NGS for MRD (Martinez-Lopez et al., Blood 123(20): 3073-9, 2014) может быть проведена на соответствующих образцах с целью изучения активности SEA-BCMA.

### ***Плазма костного мозга***

Плазму костного мозга собирали и могли исследовать на уровни растворимой мишени, лигандов и/или цитокинов/хемокинов, которые могут влиять или коррелировать с ответом на SEA-BCMA.

### ***Нежелательные явления***

В соответствии с руководством Международной комиссии по гармонизации (МКГ) E2A "Определения и стандарты для ускоренной отчетности" и 21 CFR 312.32, Отчетность по безопасности IND, AE - это любое неблагоприятное медицинское явление у пациента или субъекта клинического исследования, которому вводили лекарственный препарат, и которое не должно обязательно иметь причинно-следственную связь с этим лечением.

В целом, отклонение лабораторного показателя от нормы не должно регистрироваться как АЕ, если только оно не связано с клиническими признаками или симптомами, не требует вмешательства, не приводит к SAE или не приводит к прекращению исследования или прерыванию/прекращению лечения в исследовании (SEA-BCMA и/или дексаметазон). При регистрации АЕ, вызванного отклонением от нормы лабораторных показателей, следует регистрировать возникающее заболевание, а не само отклонение (например, записывать "анемию", а не "низкий гемоглобин").

### ***Серьезные нежелательные явления***

АЕ классифицировали как SAE, если оно соответствовало одному из следующих критериев:

Фатальное:	АЕ привело к смерти
Угрожающее жизни:	АЕ подвергали пациента непосредственному риску смерти. Эта классификация не применяется к АЕ, которое гипотетически могло бы привести к смерти, если бы оно было более тяжелым.
Госпитализация:	АЕ привело к госпитализации или продлению существующей госпитализации в стационаре. Госпитализация для плановых медицинских или хирургических процедур или лечения, запланированного до подписания информированного согласия в исследовании или плановых осмотров, не является SAE по этому критерию. Поступление в отделение паллиативной помощи или хоспис госпитализацией не считается. Госпитализации или длительные госпитализации для плановой терапии первичного рака или целевого заболевания исследования не обязательно фиксировать как SAE.
Инвалидизация/ потеря трудоспособности:	АЕ, которое привело к стойкой или значительной нетрудоспособности или существенному нарушению способности пациента вести нормальную жизнедеятельность.
Врожденная аномалия или порок развития:	Неблагоприятный исход у ребенка или плода пациента, подвергшегося воздействию молекулы или исследуемого лечения до зачатия или во время беременности.
Значимое медицинское явление:	АЕ не соответствовало ни одному из вышеперечисленных критериев, но могло представлять опасность для пациента и могло потребовать медицинского или хирургического вмешательства для предотвращения одного из перечисленных выше исходов или включать подозрение на передачу через лекарственный препарат инфекционного агента. Потенциальное лекарственное поражение печени (ЛПП) также считается значимым медицинским явлением.

### ***Тяжесть нежелательного явления***

Тяжесть АЕ оценивали при использовании NCI-CTCAE версии 4.03.

Тяжесть и серьезность АЕ оценивали независимо. "Тяжесть" характеризует интенсивность АЕ. "Серьезный" является нормативным определением и служит руководством для спонсора при определении обязательств по отчетности в соответствии с нормативными требованиями.

### ***Взаимосвязь нежелательного явления с исследуемым лечением***

Взаимосвязь каждого АЕ с каждым исследуемым лечением (SEA-BCMA и/или дексаметазон) оценивал исследователь с использованием следующих критериев:

- Связанное: Имеются данные, указывающие на причинно-следственную связь между лекарственным средством и АЕ, таким как:
- Единичный случая явления, которое является необычным и, как известно, тесно связано с воздействием лекарственного средства (например, ангионевротический отек, повреждение печени, синдром Стивенса-Джонсона)
  - Один или больше случаев явления, которое обычно не связано с воздействием лекарственного средства, но в остальном является необычным для группы, подвергавшейся воздействию лекарственного средства (например, разрыв сухожилия)
- Не связанное: Другая причина АЕ более вероятна (например, из-за первичного заболевания или часто встречается в исследуемой группе), или невозможно установить временную последовательность между началом АЕ и введением исследуемого лечения, или причинно-следственная связь считается биологически неправдоподобной

### ***Методы анализа данных***

#### ***Определение объема выборки***

Приблизительно 65 пациентов были включены в исследования монотерапии SEA-BCMA. Это число было основано на предположении, что приблизительно 25 пациентов были обследованы при повышении дозы и что приблизительно 40 пациентов были обследованы в расширенной группе при MTD или оптимальной дозе для дальнейшего определения безопасности и противоопухолевой активности SEA-BCMA.

Операционные характеристики части исследования, связанной с повышением дозы, включающие среднее количество пациентов, получающих каждую дозу в различных сценариях токсичности, представлены в отчете о моделировании.

Для расширенных когорт не планировалось формальной проверки гипотезы. Из расчета 30% ORR, 95% точный доверительный интервал (ДИ) составляет (17%, 47%) и 80% точный ДИ (20%, 41%) с 40 пациентами.

Никакой официальной гипотезы для интенсивной монотерапии и комбинированной терапии не планируется. Исходя из того, что наблюдаемая ORR находится в пределах 30-50%, 95% биномиальные точные ДИ приведены в Таблице 9 ниже.

**Таблица 9: 95% биномиальные точные ДИ**

ORR	95% ДИ (N=20)	95% ДИ (N=40)
30%	12%, 54%	17%, 47%
40%	19%, 64%	25%, 57%
50%	27%, 73%	34%, 66%

#### ***Процент пациентов с объективным ответом***

Пациент был определен как имеющий OR, если на основании единых критериев ответа IMWG 2016 он достигает sCR, CR, VGPR или PR. ORR определяется как процент пациентов с OR по оценке исследователя. Пациенты, у которых ответ на заболевание не мог быть оценен в соответствии с едиными критериями ответа IMWG 2016, оценивались как не поддающиеся оценке при расчете ORR. Пациенты, у которых оценка ответа не была проведена после оценки исходного состояния, или ответ не подлежит оценке по критериям IMWG, считались пациентами без ответа при расчете ORR.

### ***Процент пациентов с полным ответом***

Пациент был определен как имеющий CR, если на основании единых критериев ответа IMWG 2016 он достигает sCR или CR. Процент CR определяется как процент пациентов с CR по оценке исследователя. Пациенты, у которых ответ на заболевание не может быть оценен в соответствии с едиными критериями ответа IMWG, оценивались как не поддающиеся оценке при расчете процента полных ответов.

### ***Длительность объективного ответа***

Длительность OR определяли как время от первой регистрации OR (sCR, CR, VGPR или PR) до первой регистрации прогрессирования заболевания или до смерти по любой причине, в зависимости от того, что наступит раньше. Прогрессирование заболевания включает объективные подтверждения прогрессирования опухоли (основанные на оценках сыворотки, мочи или костного мозга) и/или клиническое прогрессирование по оценке исследователя. Продолжительность ответа подвергалась цензурированию на дату последней оценки заболевания, подтверждающей отсутствие PD, для пациентов, у которых не наблюдается прогрессирования заболевания и которые все еще находятся в исследовании на момент проведения анализа или исключены из исследования до документирования прогрессирования опухоли. Пациенты, которые начали новое противоопухолевое лечение до документального подтверждения PD, подвергались цензурированию при последней оценке заболевания перед началом нового лечения.

Длительность ответа рассчитывали только для подгруппы пациентов, достигших sCR, CR, VGPR или PR.

### ***Длительность полного ответа***

Длительность CR определяется как время от первой регистрации полного ответа (sCR, CR) до первой регистрации прогрессирования заболевания или до смерти по любой причине, в зависимости от того, что наступит раньше. Прогрессирование заболевания включает объективные подтверждения прогрессирования опухоли (основанные на оценках сыворотки, мочи или костного мозга) и/или клиническое прогрессирование по оценке исследователя. Продолжительность CR цензурировали по дате последней оценки заболевания, подтверждающей отсутствие PD, для пациентов, у которых не было прогрессирования заболевания и которые все еще участвовали в исследовании во время анализа или были исключены из исследования до документирования прогрессирования опухоли. Пациенты, которые начали новое противоопухолевое лечение до документального подтверждения PD, подвергались цензурированию при последней оценке заболевания перед началом нового лечения.

Продолжительность CR рассчитывали только для подгруппы пациентов, достигших sCR или CR.

### ***Выживаемость без прогрессирования***

PFS определяется как время от начала любого исследуемого лечения до первого документального подтверждения прогрессирования заболевания или до смерти по любой причине, в зависимости от того, что наступит раньше. Прогрессирование заболевания

включает объективные подтверждения прогрессирования опухоли (основанные на оценках сыворотки, мочи или костного мозга) и/или клиническое прогрессирование по оценке исследователя. PFS подвергали цензурированию на дату последней оценки заболевания, документирующей отсутствие прогрессирующего заболевания (PD) для пациентов, у которых не было прогрессирования заболевания и которые все еще участвовали в исследовании во время анализа или были исключены из исследования до документального подтверждения прогрессирования опухоли. Пациенты, которые начали новое противоопухолевое лечение до документального подтверждения PD, подвергались цензурированию при последней оценке заболевания перед началом нового лечения. У пациентов, у которых отсутствовала оценка ответа опухоли после их первой дозы, время их события цензурировали на день 1.

#### ***Общая выживаемость***

OS определяется как время от начала любого исследуемого лечения до даты смерти по любой причине. В частности: OS=дата смерти - дата первой дозы любого исследуемого препарата+1.

OS для пациентов, которые были живы на дату последнего контакта с ними, в том числе выбывших из последующего наблюдения, цензурировали на дату последнего контакта. Если последней зарегистрированной датой, когда известно, что пациент жив, была дата получения первой дозы любого исследуемого лечения, время выживания будет цензурировано по дате получения первой дозы любого исследуемого лечения (т.е. продолжительность OS 1 день).

#### ***Процент MRD-негативности***

Процент MRD-негативности будут регистрировать у пациентов, достигших VGPR или лучшего ответа.

#### ***Анализ эффективности***

Все анализы эффективности были представлены с использованием набора "Все пациенты, получавшие лечение". Выбранные конечные показатели эффективности также были представлены с использованием набора для анализа EE. Были представлены наблюдаемые показатели ORR и CR и соответствующие 95% ДИ. Пациенты, у которых было невозможно оценить ответ заболевания, будут считаться не ответившими на лечение. Пациенты с индивидуальным повышением дозы до достижения ответа считались не ответившими на исходную дозу.

Длительность ответа, PFS и OS оценивали с использованием методологии Каплана-Мейера, кривые Каплана-Мейера будут предоставлены. По возможности вычисляли медианы. При необходимости также вычисляли 95% ДИ.

#### ***Анализ фармакокинетики и иммуногенности***

ФК SEA-BCMA оценивали с помощью некомпартментного анализа. Где позволяли данные, определяли следующие ФК параметры:

Площадь под кривой

Концентрация в конце инфузии ( $C_{\text{coi}}$ ) или максимальная наблюдаемая концентрация

( $C_{\max}$ )

Остаточная концентрация ( $C_{\text{trough}}$ )

Конечный или кажущийся конечный период полувыведения ( $t_{1/2}$ )

Системный клиренс и объем распределения в равновесном состоянии

Коэффициент накопления

### ***Анализы биомаркеров***

Для оценки биомаркеров собирали периферическую кровь и пунктаты костного мозга, а также образцы биопсии. Оценки, проведенные с этими образцами, включали, помимо прочего, мониторинг клеток миеломы и анализ профиля, включая экспрессию BCMA и оценку популяций иммунных клеток. Кроме того, образцы костного мозга исследовали для выявления профилей экспрессии генов, цитогенетических аномалий, генетических мутаций и других биомаркеров, связанных с опухолью и микроокружением опухоли, которые могут определять профили риска заболевания, прогнозировать ответа на SEA-BCMA и уточнять механизмы действия SEA-BCMA. MRD анализируют в отобранных образцах костного мозга с использованием секвенирования следующего поколения (NGS). Плазму и сыворотку также собирали для количественного определения биомаркеров активности лекарственных средств, которые включали sFLC, цитокины/хемокины, растворимый BCMA и другие растворимые биомаркеры.

Исследовали взаимосвязь биомаркеров и фармакодинамических параметров (например, исходные значения, абсолютные и относительные изменения по сравнению с исходными) с эффективностью, безопасностью и параметрами фармакокинетики. Взаимосвязи и связанные с ними данные, которые были определены как представляющие интерес, были обобщены.

### **Пример 2. Фармакокинетический анализ SEA-BCMA**

Для исследования фармакокинетических параметров SEA-BCMA вводили различные дозы SEA-BCMA и оценивали концентрации в сыворотке в разные точки времени. В частности, дозу 100 мг, 200 мг, 400 мг, 800 мг или 1600 мг SEA-BCMA вводили в День 0 и повторяли в День 14 после инъекции. Для введения использовали ступенчатую в/в инфузию, начиная с 50 мг/ч (30 мин), которую постепенно увеличивали ( $\leq 2$  раза) до максимальной скорости 400 мг/ч.

Как показано на **ФИГ. 1А**, концентрация SEA-BCMA в сыворотке после введения пропорциональна дозе в оцениваемом диапазоне от 100 мг до 1600 мг. На **ФИГ. 1В** показан период полувыведения, максимальная концентрация ( $C_{\max}$ ) и площадь под кривой (AUC) антитела для каждой введенной дозы. Анализ фармакокинетики представляет общий циркулирующий SEA-BCMA в образце сыворотки. Как видно на этих фигурах, период полувыведения SEA-BCMA в этих исследованиях составил приблизительно 10 дней, а ФК достигает равновесного состояния в курсе 3 примерно с 70% накоплением после введения доз раз в 2 недели. Антитела против SEA-BCMA не были обнаружены ни в одном из протестированных образцов.

### **Пример 3. Оценка свободного SEA-BCMA с использованием анализа**

**связывающей способности клеток *in vitro*.**

Анализ связывающей способности клеток *in vitro* был разработан в дополнение к измерениям концентрации в сыворотке общего SEA-BCMA, общего растворимого BCMA и проточной цитометрической оценке свободного, несвязанного BCMA и общего BCMA на плазматических клетках костного мозга. Анализ позволяет измерять способность свободного несвязанного SEA-BCMA (например, не связанного с sBCMA) из сыворотки пациента связывать и насыщать BCMA *in vitro* на BCMA-положительной клеточной линии. Титрование известных концентраций SEA-BCMA позволяет оценивать концентрации свободного, несвязанного SEA-BCMA в сыворотке пациента. Вместе с измерением процента связанного BCMA на клеточной поверхности это дает прямое указание на способность введенного SEA-BCMA связывать и насыщать BCMA, связанный с клеточной мембраной.

Как показано на **ФИГ. 2А**, суспензию культивируемых клеток MM1R осаждали и ресуспендировали в сыворотке периферической крови субъектов, собранной в День 1 Курса 1 (C1D1) до введения дозы, C1D1 EOI (конец инфузии), C1D2, C1D8, C1D15 до введения дозы, C1D15 EOI, C1D16, C1D22, C2D1 EOI, C2D15 до введения дозы и C3D1 до введения дозы. После инкубирования при комнатной температуре в течение 1/2 часа клетки промывали и окрашивали насыщающим количеством SEA-BCMA, конъюгированного с флуоресцентным красителем. После инкубирования при 4°C в темноте в течение 1/2 часа клетки промывали и фиксировали. Окрашенные клетки анализировали на проточном цитометре Invitrogen Attune NxT. Программное обеспечение FlowJo V10 использовали для гейтирования жизнеспособных клеток и регистрации средней интенсивности флуоресценции (MFI). Для анализа использовали GraphPad Prism 8.

Как показано на **ФИГ. 2В**, уровни свободного SEA-BCMA, который способен связываться с мембранным BCMA, оценивают с использованием стандартных кривых, показывающих заполнение клеточной поверхности BCMA при различных концентрациях SEA-BCMA.

Зарегистрированную MFI нормализовали следующим образом. Нормализация до 0% связывания представляет собой MFI из контрольной лунки, инкубируемой с сывороткой здорового человека без присутствия SEA-BCMA. Нормализация до 100% связывания представляет собой MFI из контрольной лунки, инкубируемой с сывороткой здорового человека с добавлением SEA-BCMA до концентрации 200 мкг/мл. Титрование SEA-BCMA в сыворотке здорового человека можно использовать для построения стандартной кривой с использованием известных количеств SEA-BCMA.

**Пример 4. Сохранение свободного SEA-BCMA у пациентов**

Исследовали сохранение свободного SEA-BCMA в сыворотке пациентов, который способен связываться *in vitro* с BCMA клеточной поверхности BCMA-экспрессирующей клеточной линии. В частности, каждому пациенту вводили две дозы 100 мг, 200 мг, 400 мг, 800 мг или 1600 мг SEA-BCMA и оценивали процент заполнения BCMA клеточной поверхности.



В первом эксперименте каждому пациенту вводили первую дозу 100 мг, 200 мг или 400 мг SEA-BCMA, а затем каждому пациенту вводили такую же дозу SEA-BCMA через 14 дней после первой дозы.

Как показано на **ФИГ. 3А**, уровни SEA-BCMA в сыворотке от 100 мг до 400 мг не были способны сохранять >95% связанного BCMA *in vitro* в течение указанных интервалов дозирования.

Во втором эксперименте каждому пациенту вводили первую дозу 400 мг или 800 мг SEA-BCMA, а затем вторую дозу 400 мг или 800 мг SEA-BCMA через 14 дней после первой дозы. Как показано на **ФИГ. 3В**, высокие уровни свободного SEA-BCMA сохранялись в сыворотке пациентов в течение всего периода введения доз у большинства пациентов (6/8), получавших дозу 800 мг (или эквивалент). Фармакокинетическая экспозиция SEA-BCMA для одного пациента находилась в диапазоне пациентов, получавших дозы 800 мг, из-за низкой массы тела. Один пациент получал первую дозу 800 мг SEA-BCMA и вторую дозу 400 мг SEA-BCMA из-за инфузионных реакций (IRR).

В третьем эксперименте каждому пациенту вводили первую дозу 1600 мг SEA-BCMA, а затем вторую дозу 1600 мг SEA-BCMA через 14 дней после первой дозы. Как показано на **фиг. 3С**, высокие уровни свободного SEA-BCMA в сыворотке сохранялись в течение всего периода дозирования у всех пациентов (7/7), получавших дозу 1600 мг.

Эти данные демонстрируют, что схема применения SEA-BCMA в дозе 1600 мг, вводимой раз в две недели, создает уровни SEA-BCMA в сыворотке, способные поддерживать *in vitro* насыщение мембраны BCMA BCMA-экспрессирующей клеточной линии, что указывает на то, что насыщение BCMA мишенью на протяжении всего периода введения доз может происходить *in vivo* при дозе 1600 мг.

#### **Пример 5. Оценка с помощью проточной цитометрии экспрессии BCMA и взаимодействия с клетками ММ в костном мозге**

Проточный цитометрический анализ был разработан для выявления клеток множественной миеломы в пунктате костного мозга пациентов и измерения уровней BCMA (несвязанного и общего) и APRIL на поверхности клеток ММ. Обнаружение несвязанного мембранного BCMA свидетельствует о присутствии BCMA, не связанного с APRIL, BAFF или SEA-BCMA, и, следовательно, о неполном захвате мишени при лечении.

Пунктаты костного мозга собирали у включенных в исследование пациентов в исходном состоянии и во время лечения (С2D22, подтверждение CR, в соответствии со стандартом лечения) и в большинстве случаев исследовали с помощью проточной цитометрии в течение одного дня сбора.

Обнаружение клеток ММ проводили с использованием внеклеточного окрашивания на CD138, CD38, CD45, CD56 и CD28 и окрашивания внутриклеточных легких цепей каппа и лямбда. Анализ профиля экспрессии BCMA проводили с использованием 2 антител против BCMA: BCMA, доступный для связывания с SEA-BCMA, детектировали с использованием меченого 16.17 IgG1 (исходного антитела к SEA-BCMA), тогда как общий внеклеточный BCMA детектировали с использованием меченого 16.16 Ат к BCMA (Seattle Genetics),

которое не конкурирует с SEA-BCMA или APRIL за связывание с BCMA. Также проводили детектирование APRIL, наиболее вероятно связанного с BCMA на поверхности клеток MM.

Каждый образец делили на 3 аликвоты: одну аликвоту, окрашенную с использованием только антигенов гейтирования MM, но без антител против BCMA или против APRIL (контроль гейтирования), одну аликвоту, окрашенную антигенами гейтирования MM и двумя мечеными антителами против BCMA, и одну инкубировали в течение 2 часов при 37°C с добавленным BCMA (100 мкг/мл) перед окрашиванием антигенами гейтирования MM+APRIL+меченым неконкурирующим антителом 16.16 против BCMA. После окрашивания, промывки и фиксации в 2% параформальдегиде клетки анализировали на цитометре BD FACScanto с получением до  $2 \times 10^6$  лейкоцитов. Анализ данных проводили с помощью FACS Diva (Q2) и FlowJo (Seattle Genetics).

Как показано на **ФИГ. 4**, SEA-BCMA захватывал BCMA на клетках MM в костном мозге пациентов, получавших лечение с повышением дозы, и снижал уровни несвязанного мембранного BCMA на злокачественных плазматических клетках. Неполное насыщение мембраны BCMA наблюдали у поддающихся оценке пациентов, получавших 800 мг и 1600 мг, тогда как полное насыщение наблюдали по меньшей мере у одного пациента, принимавшего 1600 мг SEA-BCMA.

#### **Пример 6. Описание случая пациента.**

Один пациент, включенный в исследование - мужчина возрастом 83 года. Пациент имеет оценку статуса по шкале ECOG (Восточной объединенной онкологической группы, Zubrod, Всемирная организация здравоохранения) 1 и IgG лямбда миелому с амплификацией (1q21). До лечения SEA-BCMA пациент получил 7 линий лечения, которые указаны на **ФИГ. 5**. В начале текущего исследования пациент имел следующий статус: SPEP 0,33, UPEP не поддается измерению, ВМА 9% плазматических клеток, плазмацитом нет, FLC лямбда 52,68 мг/дл. В текущем исследовании пациент получал 1600 мг SEA-BCMA по схеме раз в две недели в течение по меньшей мере двух месяцев.

Уровень свободных легких цепей (sFLC) в сыворотке оценивали как показатель нарушений плазматических клеток. Как показано на **ФИГ. 6А**, через неделю после первой дозы 1600 мг SEA-BCMA уровень sFLC у пациента значительно снизился примерно на 90%, что ниже верхней границы диапазона для здорового человека. Низкий уровень sFLC сохранялся по меньшей мере до Дня 40 после введения первой дозы. Как показано на **ФИГ. 6В**, этот пациент демонстрирует более высокий уровень мембраносвязанного BCMA в исходном состоянии по сравнению с несколькими другими пациентами, включенными в исследование. Исследования безопасности и переносимости показывают, что у пациента развилась макуло-папулезная сыпь 2 степени во время второго курса лечения SEA-BCMA. Пациент также имел серьезные случаи сыпи при лечении предыдущими линиями терапии. Оценка ответа подтверждает, что пациент имеет очень хороший частичный ответ (VGPR) в конце второго двухнедельного курса лечения SEA-BCMA. Эти данные указывают, что SEA-BCMA мог обеспечивать устойчивый очень хороший частичный ответ (VGPR) множественной миеломы у субъекта, который был рефрактерным к лечению семью

различными типами предшествующего лечения.

### **Пример 7. Описание случая другого пациента**

Другой пациент, включенный в исследование - мужчина возрастом 75 лет. Пациент имеет оценку общего состояния по шкале ECOG (Восточной объединенной онкологической группы, Zubrod, Всемирная организация здравоохранения) 1 и имеет IgG каппа-миелому. До лечения SEA-BCMA пациент прошел 8 линий терапии, которые указаны на **ФИГ. 7**. В начале текущего исследования пациент имел следующий статус: SPEP 3,29, UPEP не поддавался измерению, ВМА 40% плазматических клеток, плазмацитом нет. В текущем исследовании пациент получал дозу 200 мг SEA-BCMA раз в две недели в течение курсов 1-3, дозу 400 мг SEA-BCMA раз в две недели в течение курсов 4-8, дозу 800 мг SEA-BCMA раз в две недели в течение курса 9 и дозу 1600 мг SEA-BCMA в течение курса 10.

Исследования безопасности и переносимости показывают, что пациент хорошо переносил терапию без каких-либо побочных эффектов, связанных с SEA-BCMA. Эти данные демонстрируют, что SEA-BCMA был способен обеспечивать успешное лечение множественной миеломы у субъекта, рефрактерного к лечению с использованием восьми предыдущих линий терапии, включая сохранение стабильного заболевания даже через 10 месяцев после начала лечения.

### **Пример 8. Отчет о клиническом исследовании**

В ходе клинического исследования 20 пациентов получали лечение с 5 уровнями доз, от фиксированной дозы 100 мг до фиксированной дозы 1600 мг. Продолжительность лечения варьировала от 1 до 11 курсов, при этом средняя продолжительность лечения составила 2,5 курса. Пациентами, включенными в исследование, были пациенты, прошедшие интенсивное лечение миеломы поздними линиями терапии. Средний возраст больных составил 70 лет. 89% пациентов имели оценку по шкале ECOG (Восточной объединенной онкологической группы, Zubrod, Всемирная организация здравоохранения) 1 балл. Среднее количество предыдущих линий терапии у пациентов составляло 5.

Исследование с повышением дозы достигло наивысшего предварительно установленного уровня дозы 1600 мг. Фармакокинетика SEA-BCMA приблизительно пропорциональна дозе (100-1600 мг), и полупериод существования антитела составляет около 10 дней. Эти данные служат предварительным подтверждением активности монотерапии. Для всех уровней доз стабильное заболевание наблюдали после по меньшей мере 3 курсов лечения. Высокий уровень циркулирующего SEA-BCMA, способного связывать мембранный BCMA, сохранялся в течение интервала между дозами Q2wk у всех пациентов, получавших дозу SEA-BCMA 1600 мг, и у 6 из 8 пациентов, получавших дозу SEA-BCMA 800 мг (или эквивалент).

Из 3 пациентов, пригодных для оценки ответа, получавших дозу 1600 мг SEA-BCMA, у 1 пациента был подтвержден очень хороший частичный ответ (VGPR). Данные клинических исследований подтверждают, что двухнедельный интервал (Q2wk) с наибольшей вероятностью подходит для введения дозы 1600 мг SEA-BCMA.

Переносимый профиль безопасности показал, что SEA-BCMA хорошо переносится

без тяжелых побочных эффектов, за исключением 1 случая дозолимитирующей токсичности (DLT) (инфузионные реакции 3 степени) и 2 серьезных инфузионных реакций, из 20 пациентов, прошедших лечение. Инфузионные реакции разрешились.

**Пример 9. Дополнительные предварительные результаты, полученные в ходе клинического исследования.**

В ходе клинического исследования, описанного в настоящем документе, были сделаны дополнительные выводы. В части исследования с повышением дозы, SEA-BCMA вводили один раз в 2 недели в дозе 100 мг, в дозе 200 мг, в дозе 400 мг, в дозе 800 мг и в дозе 1600 мг разным группам пациентов. Пациенты, получавшие дозу 1600 мг, продемонстрировали наилучший ответ. Результаты показывают, что 1600 мг является дозой, выбранной для лечения, поскольку эта доза обеспечивала наиболее высокую общую частоту подтвержденных ответов и при этом оставалась безопасной. Результат является неожиданным, учитывая относительно высокий уровень дозы SEA-BCMA, которую можно безопасно вводить. Это подчеркивает переносимость SEA-BCMA. Поскольку пациенты хорошо переносили SEA-BCMA, можно предположить, что SEA-BCMA подходит для применения в комбинации с другими терапевтическими средствами.

Кроме того, были получены результаты пациентов, включенных в исследование с интенсивной схемой введения доз. 1600 мг SEA-BCMA вводили один раз в неделю (q1wk) в течение индукционной фазы (по 8 доз в течение первых двух 28-дневных курсов терапии); после индукционной фазы SEA-BCMA вводили один раз в две недели в течение поддерживающей фазы. Результаты показывают, что интенсивная схема введения была безопасной. Также наблюдали подтвержденные ответы. Эти результаты подтверждают высокую переносимость SEA-BCMA и возможность безопасного комбинирования с другими терапевтическими средствами даже при таком уровне дозы.

Также были получены предварительные результаты пациентов, которые были включены в исследование комбинированной терапии с дексаметазоном. SEA-BCMA вводили в День 1 и День 15 каждого 28-дневного курса (стандартная схема введения доз). Дексаметазон вводили в День 1, День 8, День 15 и День 22 каждого 28-дневного курса. Результаты показывают, что комбинация с дексаметазоном также оказалась безопасной. Также наблюдали подтвержденные ответы, что указывает на потенциальное применение этой конкретной комбинации при лечении ММ.

**Пример 10. SEA-BCMA проявляет повышенную активность в присутствии ингибирования гамма-секретазы.**

Было показано, что ингибиторы гамма-секретазы (GSI) блокируют расщепление BCMA и, таким образом, увеличивают экспрессию BCMA на поверхности клеток (Laurent SA, Hoffmann FS, Kuhn PH, et al.  $\gamma$ -Secretase directly sheds the survival receptor BCMA from plasma cells. *Nat Commun.* 2015; 6:7333). Авторы настоящего изобретения предположили, что ингибирование гамма-секретазы может повышать активность SEA-BCMA в отношении клеток множественной миеломы (ММ). Как показано в представленных ниже экспериментах, обработка клеток ММ *in vitro* нирогастатом (приобретенным в

SelleckChem) или DAPT (EMD Millipore) или некоторыми другими GSI усиливает взаимодействие SEA-BCMA FcγRIII и антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC). Эти данные дают основание предположить, что комбинация SEA-BCMA с ингибиторами GSI в клинических условиях может привести к более высокой антимиеломной активности. Нирогастат также усиливает сигнализацию BCMA NF-κB, вероятно, из-за повышенной экспрессии BCMA. SEA-BCMA может блокировать эту повышенную сигнализацию BCMA в клетках MM. Эти данные в целом указывают на то, что блокирование передачи пролиферативных сигналов клеток под действием SEA-BCMA может способствовать антимиеломной активности даже в присутствии GSI в клинических условиях.

***SEA-BCMA демонстрирует усиленную активацию FcγRIII в присутствии ингибирования гамма-секретазы***

Сначала были проведены эксперименты для проверки влияния GSI на основной механизм действия SEA-BCMA, а именно на активность ADCC. Сначала исследовали индукцию сигналов FcγRIII, которая инициирует ADCC, когда SEA-BCMA комбинируют с иммунными эффекторами.

Клетки-мишени NCI-H929 или Molp-8 MM инкубировали с 1 мкМ DAPT и без DAPT в течение 24 ч. Клетки демонстрировали повышенную экспрессию BCMA согласно проточной цитометрии после инкубирования с DAPT (ФИГ. 8A-8B). Передачу сигналов FcγRIII определяли с использованием суррогатного анализа, описанного производителем (репортерный биоанализ ADCC Promega, номер по кат. G9302). Клетки подвергали связыванию с разведением доз антитела +/-GSI в течение 30 минут при 37°C. Затем добавляли эффекторные клетки CD16A-Jurkat в соотношении эффекторных клеток к клеткам-мишеням 6:1. После инкубирования в течение ночи анализ проявляли с использованием Bio-Glo и измеряли относительные единицы люминесценции (RLU) на анализаторе планшетов Envision. В присутствии GSI наблюдали повышенную сигнализацию FcγRIII (фиг. 8C-8D). Таким образом, как показано на ФИГ. 8A-8D, обработка DAPT может индуцировать повышенную экспрессию BCMA и повышенную сигнализацию FcγRIII на клетках NCI-H929 и Molp-8. SEA-BCMA представляет собой нефукозилированное антитело, которое демонстрирует повышенную аффинность связывания в отношении FcγRIII и индуцированную сигнализацию по сравнению с фукозилированными антителами против BCMA. Усиленная сигнализация является первым этапом в основном механизме действия SEA-BCMA. Эта сигнализация может привести к усилению лизиса клеток MM посредством ADCC. Эти данные указывают, что GSI потенциально может улучшить клиническую активность SEA-BCMA.

***SEA-BCMA демонстрирует усиление ADCC в присутствии ингибирования гамма-секретазы***

Определяли, транслируется ли повышенная сигнализация FcγRIII в усиленный лизис клеток-мишеней MM под действием SEA-BCMA. Клетки-мишени Molp-8 MM инкубировали с 0,2 мкМ Нирогастата (приобретенного в SelleckChem) и без в течение 24

ч. Затем клетки метили  $\text{Na}_2[^{51}\text{Cr}]\text{O}_4$  и добавляли к разведениям SEA-BCMA или антитела изотипического контроля. Эффекторные клетки, НК-клетки, обогащенные из МКПК здоровых доноров, добавляли при соотношении эффекторных клеток к клеткам-мишеням 10:1 (50000:5000). Донорские НК-клетки имели высокоаффинный  $\text{Fc}\gamma\text{RIII V/V}$  генотип. Комбинацию антител, НК-клеток и клеток-мишеней инкубировали в течение 4 ч при  $37^\circ\text{C}$  с Нирогацестатом и без него. Затем измеряли радиоактивность, высвобождаемую в культуральный супернатант из лизированных клеток-мишеней, и вычисляли процент специфического лизиса клеток. U266 показал повышенную экспрессию BCMA с помощью проточной цитометрии после инкубирования с Нирогацестатом (ФИГ. 9А). Усиление ADCC наблюдали в присутствии GSI (ФИГ. 9В). Это - основной механизм действия SEA-BCMA, который выражается в специфическом усиленном лизисе против ММ. Ожидается, что это приведет к повышению анти-ММ активности в клинических условиях при комбинировании SEA-BCMA с GSI.

**Пример 11. SEA-BCMA частично блокирует сигнализацию NF-κB, индуцированную ингибированием гамма-секретазы.**

Дополнительный механизм действия SEA-BCMA заключается в блокировании BCMA пролиферативной сигнализации клеток. Ожидается, что увеличение BCMA в результате обработки GSI вызовет усиление сигнализации BCMA. Поэтому протестировали блокирование этой усиленной сигнализации с помощью SEA-BCMA. Клетки NCI-H929, экспрессирующие BCMA, поддерживали в бессывороточной среде с 0,2 мкМ Нирогацестата (приобретенного в SelleckChem) и без него в течение 16 часов. Затем клетки связывали с 20 мкг/мл SEA-BCMA и без и инкубировали с 1 мкг/мл рекомбинантного человеческого APRIL (R&D Systems) или без него в течение 20 минут при  $37^\circ\text{C}$ , в присутствии или в отсутствие 0,2 мкМ Нирогацестата. 1 мкг ядерного экстракта анализировали в двойной повторности на активность NF-κB p65 с помощью ИФА (TransAM NF-κB Chemi p65, Active Motif). Относительные единицы люминесценции (RLU) наносили на кривую, демонстрирующую повышенную сигнализацию NF-κB от GSI, нирогацестата, которая может быть частично блокирована SEA-BCMA (ФИГ. 10). Эти данные позволяют предположить, что SEA-BCMA может продолжать блокировать пролиферативный сигналы ММ в присутствии GSI в клинических условиях.

**Пример 12. SEA-BCMA можно эффективно комбинировать с даратумумабом.**

Были проведены эксперименты с целью проверки, можно ли SEA-BCMA эффективно комбинировать с даратумумабом, на ксенотрансплантате диссеминированной опухоли ММ у мышей. Клетки MOLP-8, экспрессирующие люциферазу, вводили в/в животным с SCID и позволяли им вернуться в костный мозг. Клетки Molp-8 экспрессируют 2000 копий BCMA и 323000 копий CD38 (мишень даратумумаба). Когда наблюдалась достаточная люминесценция, животным однократно в/б вводили SEA-BCMA или неспецифичный контроль SEA в дозе 3 мг/кг. Даратумумаб вводили еженедельно  $5\times$  по 1 мг/кг. На кривую наносили медианную люминесценцию,  $N=5$ . Комбинация SEA-BCMA и даратумумаба привела к полной ремиссии у 4 из 5 животных. Неспецифичный контроль в

комбинации с даратумумабом был эквивалентен обработке только даратумумабом. Как показано на ФИГ. 11, SEA-BCMA в комбинации с даратумумабом вызывал полную ремиссию у мышей с ксенотрансплантатом опухоли MM. Эти данные свидетельствуют в пользу применения хорошо переносимой комбинированной схемы SEA-BCMA на основе антитела с даратумумабом в клинических условиях.

**Пример 13. SEA-BCMA можно эффективно комбинировать с IMiD, помалидомидом.**

Были проведены эксперименты с целью проверки, можно ли эффективно комбинировать SEA-BCMA с помалидомидом *in vitro*, путем объединения эффекторных МКПК клеток с клетками-мишенями MM1R, обработанными помалидомидом и SEA-BCMA или контрольными антителами. В первом эксперименте (ФИГ. 12А) проводили сравнение стандарта лечения MM с применением элотузумаба и нефукозилированного исходного антитела к BCMA. Во втором эксперименте (ФИГ. 12В) проводили сравнение со стандартом лечения MM даратумумабом. Клетки-мишени MM1R экспрессируют 15000 копий BCMA, 12000 копий CS1 (мишень элотузумаба) и 36000 копий CD38 (мишень даратумумаба).

В первом эксперименте (ФИГ. 12А) МКПК здоровых доноров генотипа FcγRIII V/F смешивали с мечеными CFSE (Invitrogen, номер по кат. V12883) миеломными клетками-мишенями MM1R при соотношении эффекторных клеток к клеткам-мишеням 10:1. Смесь обрабатывали диапазоном доз следующих антител: SEA-BCMA, элотузумаб, WT-BCMA (фукозилированное исходное антитело) или контрольное несвязывающее hIgG1k антитело (Sigma, номер по кат. I5154), с 3 мкМ помалидомида (APEX Bio, номер по кат. A4211) или без него. Через 48 часов определяли % живых клеток MM1R с использованием витального красителя 7-AAD (BD Biosciences, номер по кат. 559925) с помощью проточной цитометрии. Фукозилированное исходное антитело к BCMA было менее активным, чем нефукозилированный вариант. Элотузумаб не оказывал воздействия на клетки без добавления помалидомида. Контрольные hIgG1k антитела также не оказывали никакого действия.

Во втором эксперименте (ФИГ. 12В) МКПК здоровых доноров генотипа FcγRIII V/F обрабатывали 0,5 мкМ помалидомида или без него (APEX Bio, номер по кат. A4211) в течение 5 дней. Затем полученные МКПК промывали и смешивали с мечеными CFSE (Invitrogen, номер по кат. V12883) миеломными клетками-мишенями MM1R при соотношении эффекторных клеток к клеткам-мишеням 10:1. Затем смесь обрабатывали диапазоном доз следующих антител: SEA-BCMA, даратумумаб или контрольное несвязывающее hIgG1k антитело (Sigma, номер по кат. I5154) с 0,5 мкМ помалидомида (APEX Bio, номер по кат. A4211) или без него, и инкубировали в течение ночи. Затем определяли процент живых клеток MM1R при использовании витального красителя 7-AAD (BD Biosciences, номер по кат. 559925) с помощью проточной цитометрии. Даратумумаб показал более низкую активность, чем SEA-BCMA в комбинации с помалидомидом. Контрольные hIgG1 антитела не оказывали никакого действия.

Результаты показали, что комбинация SEA-BCMA с IMiD обеспечивает улучшенный лизис клеток-мишеней. Эти данные позволяют предположить, что комбинации SEA-BCMA с IMiD могут приводить к усилению антимиеломной активности в клинических условиях. Было показано, что элотузумаб и даратумумаб можно эффективно комбинировать с IMiD в клинических условиях. Эти данные, по меньшей мере, указывают на то, что SEA-BCMA можно эффективно комбинировать с IMiD с равной или даже лучшей эффективностью, чем элотузумаб или даратумумаб.



## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения субъекта, имеющего множественную миелому (ММ), включающий введение субъекту одной или больше доз антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые специфично связываются с антигеном созревания В-клеток (BCMA), и где одну или больше доз независимо вводят субъекту на уровне от приблизительно 100 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента до приблизительно 2000 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

2. Способ по п.1, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются нефукозилированным антителом или антигенсвязывающим фрагментом.

3. Способ по п.1 или 2, где композицию, включающую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, вводят субъекту, причем приблизительно или по меньшей мере 95%, 97%, 98% или 99% антитела или его антигенсвязывающего фрагмента в композиции являются афукозилированными.

4. Способ по любому из пп.1-3, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включает:

вариабельную область тяжелой цепи, включающую CDR1, включающую SEQ ID NO: 1, CDR2, включающую SEQ ID NO: 2, и CDR3, включающую SEQ ID NO: 3, и

вариабельный домен легкой цепи, включающий CDR1, включающую SEQ ID NO: 5, CDR2, включающую SEQ ID NO: 6, и CDR3, включающую SEQ ID NO: 7.

5. Способ по любому из пп.1-4, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включают вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична SEQ ID NO: 4, и вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична SEQ ID NO: 8.

6. Способ по п.5, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включают вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична SEQ ID NO: 4, и вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична SEQ ID NO: 8.

7. Способ по п.6, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включают вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, и вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

8. Способ по любому из пп.1-6, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент являются гуманизированными.

9. Способ по любому из пп.1-8, где антитело является IgG1 антителом.

10. Способ по любому из пп.1-8, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент не являются биспецифичным антителом, биспецифичным активатором Т-клеток (BiTE), химерным антигенным рецептором (CAR) или конъюгатом антитела-лекарственного средства (ADC), или их частью.

11. Способ по любому из пп.1-10, где одну или больше доз независимо вводят субъекту на уровне от приблизительно 800 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента до приблизительно 2000 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

12. Способ по любому из пп.1-10, где одну или больше доз независимо вводят субъекту на уровне от приблизительно 1200 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента до приблизительно 2000 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

13. Способ по любому из пп.1-10, где одну или больше доз независимо вводят субъекту на уровне от приблизительно 1400 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента до приблизительно 1800 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

14. Способ по любому из пп.1-10, где одну или больше доз независимо вводят субъекту на уровне от приблизительно 400 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

15. Способ по любому из пп.1-10, где одну или больше доз независимо вводят субъекту на уровне от приблизительно 800 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

16. Способ по любому из пп.1-10, где одну или больше доз вводят субъекту на уровне от приблизительно 1600 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

17. Способ по любому из пп.1-16, где субъекту вводят две или больше доз антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

18. Способ по п.17, где указанные две или больше доз вводят субъекту с частотой от одного раза в неделю до приблизительно одного раза в четыре недели.

19. Способ по п.17, где указанные две или больше доз вводят субъекту с частотой приблизительно один раз в неделю.

20. Способ по п.17, где указанные две или больше доз вводят субъекту с частотой приблизительно один раз в две недели.

21. Способ по п.17, где указанные две или больше доз вводят субъекту с частотой приблизительно один раз в три недели.

22. Способ по п.17, где указанные две или больше доз вводят субъекту с частотой приблизительно один раз в четыре недели.

23. Способ по любому из пп.1-18, где каждая доза включает 800 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента, и ее вводят субъекту раз в 2 недели.

24. Способ по любому из пп.1-18, где каждая доза включает 1600 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента, и ее вводят субъекту раз в 2 недели.

25. Способ по любому из пп.1-18, где отдельные дозы антитела или антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту в день 1 и день 15 28-дневного курса.

26. Способ по п.25, где дозы антитела или антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту в течение множества 28-дневных курсов.

27. Способ по любому из пп.1-17, где одна или больше доз включают одну или больше индукционных доз, которые вводят субъекту во время индукционной фазы, и одну или больше поддерживающих доз, которые вводят субъекту во время поддерживающей

фазы после введения одной или больше индукционных доз.

28. Способ по п.27, где одну из индукционных доз вводят субъекту приблизительно один раз в неделю в течение приблизительно 1-10 недель.

29. Способ по п.27, где одну из индукционных доз вводят субъекту один раз в неделю в течение 8 недель.

30. Способ по п.27, где одну из индукционных доз вводят 4 раза в течение 28-дневного курса.

31. Способ по п.27, где одну из индукционных доз вводят 8 раз в течение двух 28-дневных курсов.

32. Способ по п.27, где одну из индукционных доз независимо вводят в день 1, день 8, день 15 и день 22 каждого из двух 28-дневных курсов.

33. Способ по любому из пп.27-32, где каждая индукционная доза включает 100, 200, 400, 800 или 1600 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

34. Способ по п.33, где каждая индукционная доза включает 800 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

35. Способ по п.33, где каждая индукционная доза включает 1600 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

36. Способ по любому из пп.27-35, где одну или больше поддерживающих доз вводят один раз в 1-4 недели после завершения индукционной фазы.

37. Способ по п.36, где одну из поддерживающих доз вводят один раз в две недели.

38. Способ по п.36, где одну из поддерживающих доз вводят в день 1 и день 15 28-дневного курса.

39. Способ по любому из пп.36-38, где каждая поддерживающая доза включает 100, 200, 400, 800 или 1600 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

40. Способ по п.39, где каждая поддерживающая доза включает 800 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

41. Способ по п.39, где каждая поддерживающая доза включает 1600 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

42. Способ по п.27, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент вводят раз в неделю во время индукционной фазы, с введением в общей сложности 8 доз индукционной фазы, и вводят раз в 2 недели во время поддерживающей фазы.

43. Способ по п.27, где:

каждая индукционная доза включает 100, 200, 400 или 1600 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента;

каждая поддерживающая доза включает 100, 200, 400 или 1600 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента;

одну из индукционных доз вводят в каждый из дня 1, дня 8, дня 15 и дня 22 каждого из двух 28-дневных курсов, с введением в общей сложности 8 индукционных доз во время индукционной фазы; и

одну из поддерживающих доз вводят в каждый из дня 1 и дня 15 каждого из одного

или больше последующих курсов.

44. Способ по п.43, где каждая индукционная доза и каждая поддерживающая доза включает 800 или 1600 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

45. Способ по п.43, где каждая индукционная доза и каждая поддерживающая доза включает 1600 мг антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

46. Способ по любому из пп.1-45, где способ дополнительно включает введение субъекту одной или больше доз дексаметазона.

47. Способ по п.46, где одну или больше доз дексаметазона независимо вводят субъекту с частотой один раз в неделю.

48. Способ по п.46, где одну из доз антитела или антигенсвязывающего фрагмента вводят с частотой приблизительно один раз в 1-4 недели, и дозы дексаметазона вводят с частотой приблизительно один раз в 1-4 недели.

49. Способ по п.46, где одну из доз антитела или антигенсвязывающего фрагмента вводят один раз в две недели и одну из доз дексаметазона вводят один раз в две недели.

50. Способ по п.46, где одну из доз антитела или антигенсвязывающего фрагмента вводят один раз в две недели и одну из доз дексаметазона вводят один раз в неделю.

51. Способ по п.46, где одну из доз антитела или антигенсвязывающего фрагмента вводят в каждый из дня 1 и дня 15 28-дневного курса и одну из доз дексаметазона вводят в каждый из дня 1, дня 8, дня 15 и дня 22 того же 28-дневного курса.

52. Способ по п.46, где:

одну из доз антитела или антигенсвязывающего фрагмента вводят один раз в неделю во время индукционной фазы с введением последующих доз после индукционной фазы один раз в две недели во время поддерживающей фазы; и

одну из доз дексаметазона вводят один раз в неделю.

53. Способ по п.52, где:

одну из доз антитела или антигенсвязывающего фрагмента вводят один раз в неделю в течение 8 недель во время индукционной фазы, и последующие дозы вводят один раз в две недели во время поддерживающей фазы; и

одну из доз дексаметазона вводят один раз в неделю.

54. Способ по п.46, где:

одну из доз антитела или антигенсвязывающего фрагмента вводят в каждый из дня 1, дня 8, дня 15 и дня 22 каждого из двух 28-дневных курсов, а затем в каждый из дня 1 и дня 15 последующих 28-дневных курсов; и

одну из доз дексаметазона введена в каждый из дня 1, дня 8, дня 15 и дня 22 каждого из 28-дневных курсов.

55. Способ по любому из пп.46-54, где в случае введения антитела или антигенсвязывающего фрагмента в один и тот же день, дексаметазон вводят приблизительно за 1-3 часа до введения антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

56. Способ по любому из пп.46-55, где каждую дозу антитела или антигенсвязывающего фрагмента вводят в дозе 800 мг.

57. Способ по любому из пп.46-55, где каждую дозу антитела или антигенсвязывающего фрагмента вводят в дозе 1600 мг.

58. Способ по любому из пп.46-55, где каждую дозу дексаметазона вводят в дозе 20-60 мг.

59. Способ по п.58, где каждую дозу дексаметазона вводят в дозе 40 мг.

60. Способ по п.58, где каждую дозу дексаметазона вводят в дозе 20 мг.

61. Способ по любому из пп.46-60, где каждую дозу антитела или антигенсвязывающего фрагмента вводят в дозе 1600 мг, и где каждую дозу дексаметазона вводят в дозе 40 мг.

62. Способ по любому из пп.1-61, где способ дополнительно включает введение субъекту одной или больше доз антитела против CD38 или его антигенсвязывающего фрагмента.

63. Способ по п.62, где антителом против CD38 является даратумумаб.

64. Способ по п.62 или 63, где одну или больше доз антитела против CD38 или его антигенсвязывающего фрагмента независимо вводят субъекту на уровне от приблизительно 5 мг/кг (миллиграмм за килограмм массы тела) до приблизительно 30 мг/кг.

65. Способ по п.64, где одну или больше доз антитела против CD38 или его антигенсвязывающего фрагмента независимо вводят субъекту на уровне от приблизительно 10 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг.

66. Способ по п.64, где одну или больше доз антитела против CD38 или его антигенсвязывающего фрагмента независимо вводят субъекту на уровне приблизительно 16 мг/кг.

67. Способ по любому из пп.62-66, где субъекту вводят две или больше доз антитела против CD38 или антигенсвязывающего фрагмента.

68. Способ по п.67, где две или больше доз антитела против CD38 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту с частотой от приблизительно одного раза в неделю до приблизительно одного раза в четыре недели.

69. Способ по п.67, где две или больше доз антитела против CD38 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту с частотой приблизительно один раз в неделю.

70. Способ по п.67, где две или больше доз антитела против CD38 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту с частотой приблизительно один раз в две недели или один раз в три недели.

71. Способ по п.67, где две или больше доз антитела против CD38 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту с частотой приблизительно один раз в четыре недели.

72. Способ по п.67, где антитело против CD38 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в день 1, день 8, день 15 и день 22 в течение 28-дневных курсов.

73. Способ по п.67, где две или больше доз антитела против CD38 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту с частотой приблизительно один раз в

неделю во время первой фазы; две или больше доз антитела против CD38 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту с частотой от приблизительно одного раза в две недели до приблизительно одного раза в три недели во время второй фазы; и две или больше доз антитела против CD38 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту с частотой приблизительно один раз в четыре недели во время третьей фазы.

74. Способ по п.73, где первая фаза составляет от приблизительно 6 недель до приблизительно 10 недель.

75. Способ по п.74, где первая фаза составляет приблизительно 8 недель или приблизительно 9 недель.

76. Способ по любому из пп.73-75, где вторая фаза составляет от приблизительно 10 недель до приблизительно 20 недель.

77. Способ по любому из пп.73-76, где 8 доз антитела против CD38 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту с частотой приблизительно один раз в две недели во время второй фазы.

78. Способ по любому из пп.73-76, где 5 доз антитела против CD38 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту с частотой приблизительно один раз в три недели во время второй фазы.

79. Способ по любому из пп.73-78, где множество доз антитела против CD38 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту с частотой приблизительно один раз в четыре недели во время третьей фазы до прогрессирования заболевания.

80. Способ по любому из пп.1-79, где способ дополнительно включает введение одной или больше доз иммуномодулирующего средства.

81. Способ по п.80, где иммуномодулирующее средство представляет собой иммуномодулирующее имидное средство (IMiD).

82. Способ по п.81, где иммуномодулирующим средством является леналидомид или помалидомид.

83. Способ 82, где иммуномодулирующим средством является помалидомид.

84. Способ по любому из пп.80-83, где одну или больше доз иммуномодулирующего средства независимо вводят субъекту с частотой от приблизительно одного раза в день до приблизительно одного раза в неделю.

85. Способ по любому из пп.80-83, где одну или больше доз иммуномодулирующего средства независимо вводят субъекту один раз в день.

86. Способ по любому из пп.80-83, где одну или больше доз иммуномодулирующего средства независимо вводят субъекту один раз в день в Дни 1-21 повторных 28-дневных курсов.

87. Способ по любому из пп.80-86, где каждая доза иммуномодулирующего средства составляет от приблизительно 1 мг до приблизительно 10 мг.

88. Способ по любому из пп.80-86, где каждая доза иммуномодулирующего средства составляет от приблизительно 2 мг до приблизительно 4 мг.

89. Способ по любому из пп.80-86, где каждая доза иммуномодулирующего средства

составляет приблизительно 4 мг.

90. Способ по любому из пп.80-86, где при введении дозы иммуномодулирующего средства и дозы антитела или антигенсвязывающего фрагмента, которые специфично связываются с ВСМА, в один и тот же день, дозу иммуномодулирующего средства, вводят от приблизительно 1 до приблизительно 3 часов до введения дозы антитела или антигенсвязывающего фрагмента, которые специфично связываются с ВСМА.

91. Способ по любому из пп.80-83 и 86-90, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые специфично связываются с ВСМА, вводят субъекту в день 1 и день 15 28-дневного курса, дексаметазон вводят субъекту в день 1, 8, 15 и 22 28-дневного курса, и помалидомид вводят субъекту в дни 1-21 28-дневного курса.

92. Способ по любому из пп.80-83 и 86-90, где одну из индукционных доз антитела или антигенсвязывающего фрагмента, которые специфично связываются с ВСМА, вводят в каждый из дня 1, дня 8, дня 15 и дня 22 двух 28-дневных курсов с введением в общей сложности 8 индукционных доз во время индукционной фазы; и одну из поддерживающих доз антитела или антигенсвязывающего фрагмента, которые специфично связываются с ВСМА, вводят в каждый из дня 1 и дня 15 каждого из одного или больше последующих 28-дневных курсов в поддерживающей фазе;

где дексаметазон вводят субъекту в каждый из дня 1, 8, 15 и 22 каждого 28-дневного курса в индукционной фазе и поддерживающей фазе; и

где помалидомид вводят субъекту в дни 1-21 каждого 28-дневного курса в индукционной фазе и поддерживающей фазе.

93. Способ по п.91 или 92, где при введении дозы дексаметазона и дозы антитела или антигенсвязывающего фрагмента в один и тот же день или при введении дозы помалидомида и дозы антитела или антигенсвязывающего фрагмента в один и тот же день, дозу дексаметазона или дозу помалидомида вводят в течение от приблизительно 1 до приблизительно 3 часов перед введением дозы антитела или антигенсвязывающего фрагмента.

94. Способ по любому из пп.1-93, где способ дополнительно включает введение субъекту одной или больше доз ингибитора гамма-секретазы.

95. Способ по п.94, где ингибитором гамма-секретазы является Семагацестат (LY450139), RO4929097, МК-0752, Авагацестат (BMS-708163), BMS-986115, Нирогацестат (PF-03084014), Кренигацестат (LY3039478), BMS-906024, DAPT (GSI-IX), Дибензазепин (YO-01027), LY411575, L-685,458, NGP 555, MDL-28170 или Итанапрацед (CHF 5074).

96. Способ по любому из пп.1-95, где каждую дозу антитела или антигенсвязывающего фрагмента вводят путем системного введения.

97. Способ по п.96, где системное введение осуществляют путем внутривенного введения.

98. Способ по п.96 или 97, где, по меньшей мере, начальную дозу антитела или антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту путем ступенчатой инфузии.

99. Способ по п.98, где ступенчатую инфузию проводят с использованием скорости

инфузии от приблизительно 50 мг/час до приблизительно 400 мг/час.

100. Способ по п.99, где во время ступенчатой инфузии скорость инфузии увеличивают каждые 30 минут.

101. Способ по п.100, где во время ступенчатой инфузии скорость инфузии увеличивают не больше чем в два раза каждые 30 минут.

102. Способ по любому из пп.1-101, где субъектом является человек.

103. Способ по п.102, где у субъекта ранее была диагностирована множественная миелома.

104. Способ по любому из пп.1-103, где у субъекта была диагностирована рецидивирующая или рефрактерная множественная миелома.

105. Способ по любому из пп.1-94, где субъекту ранее вводили одно или больше терапевтических средств или терапий для лечения множественной миеломы.

106. Способ по п.105, где ранее введенные одно или больше терапевтических средств или терапий для лечения множественной миеломы оказались неэффективными.

107. Способ по п.106, где субъекту ранее вводили по меньшей мере одно из ингибитора протеасом, иммуномодулирующего средства и антитела против CD38, или субъект не может переносить вышеперечисленное.

108. Способ по п.107, где субъекту ранее вводили терапевтические средства, которые включают все три из ингибитора протеасом, иммуномодулирующего средства и антитела против CD38, или субъект не может переносить вышеперечисленное.

109. Способ по п.106, где субъекту ранее вводили по меньшей мере 3 предыдущих линии антимиеломной терапии, при этом субъект оказался рефрактерным по меньшей мере к одному терапевтическому средству в каждом из следующих классов: ингибитор протеасом, иммуномодулирующее средство и антитело против CD38.

110. Способ по любому из пп.1-109, где субъект удовлетворяет 1, 2 или всем 3 из следующих критериев до начала лечения: уровень моноклонального парапротеина (М-белка) в сыворотке  $\geq 0,5$  г/дл, уровень М-белка в моче  $\geq 200$  мг/24 ч, свободные легкие цепи иммуноглобулинов в сыворотке  $\geq 10$  мг/дл и отклоняющееся от нормы соотношение свободных легких цепей иммуноглобулинов каппа/лямбда в сыворотке.

111. Способ по любому из пп.1-110, где способ приводит к концентрации в равновесном состоянии антитела или его антигенсвязывающего фрагмента в сыворотке субъекта от приблизительно 1 мкг/мл до приблизительно 200 мкг/мл.

112. Способ по любому из пп.1-111, где способ приводит к концентрации в равновесном состоянии свободной легкой цепи (FLC) в сыворотке субъекта меньше чем 50 мг/дл.

113. Способ по любому из пп.1-112, где субъект получил по меньшей мере две предыдущих линии антимиеломной терапии и/или имеет подтвержденное согласно критериям IMWG (Международной рабочей группы по миеломе) прогрессирование заболевания на момент или в течение 60 дней после завершения двух предыдущих линий антимиеломной терапии.



114. Способ по любому из пп.1-113, где один или больше терапевтических эффектов у субъекта улучшаются после введения конъюгата антитела-лекарственного средства по сравнению с исходным состоянием.

115. Способ по п.114, где один или больше терапевтических эффектов выбраны из группы, состоящей из: процента пациентов с объективным ответом, процента пациентов с полным ответом, длительности ответа, длительности полного ответа, времени до ответа, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

116. Способ по п.115, где процент пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70% или по меньшей мере приблизительно 80%.

117. Способ по п.115, где субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования в течение по меньшей мере приблизительно 1 месяца, по меньшей мере приблизительно 2 месяцев, по меньшей мере приблизительно 3 месяцев, по меньшей мере приблизительно 4 месяцев, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцати месяцев, по меньшей мере приблизительно двух лет, по меньшей мере приблизительно трех лет, по меньшей мере приблизительно четырех лет или по меньшей мере приблизительно пяти лет.

118. Способ по п.115, где субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет.

119. Способ по п.115, где длительность ответа или длительность полного ответа на лечение составляет по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере

мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет.

120. Набор, включающий:

(a) одну или больше доз фармацевтической композиции, включающей: (i) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфично связываются с антигеном созревания В-клеток (BCMA), и (ii) фармацевтически приемлемый носитель, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включают: переменную область тяжелой цепи, включающую CDR1, включающую SEQ ID NO: 1, CDR2, включающую SEQ ID NO: 2, и CDR3, включающую SEQ ID NO: 3, и переменный домен легкой цепи, включающий CDR1, включающую SEQ ID NO: 5, CDR2, включающую SEQ ID NO: 6, и CDR3, включающую SEQ ID NO: 7; и, необязательно

(b) инструкции по проведению способа по любому из пп.1-119.

121. Набор по п.120, где набор дополнительно включает одну или больше доз дексаметазона, одну или больше доз иммуномодулирующего имидного средства, одну или больше доз ингибитора гамма-секретазы и/или одну или больше доз антитела против CD38 или его антигенсвязывающего фрагмента.

122. Набор по п.121, где набор дополнительно включает одну или больше доз дексаметазона.

123. Набор по п.121, где набор дополнительно включает одну или больше доз иммуномодулирующего имидного средства.

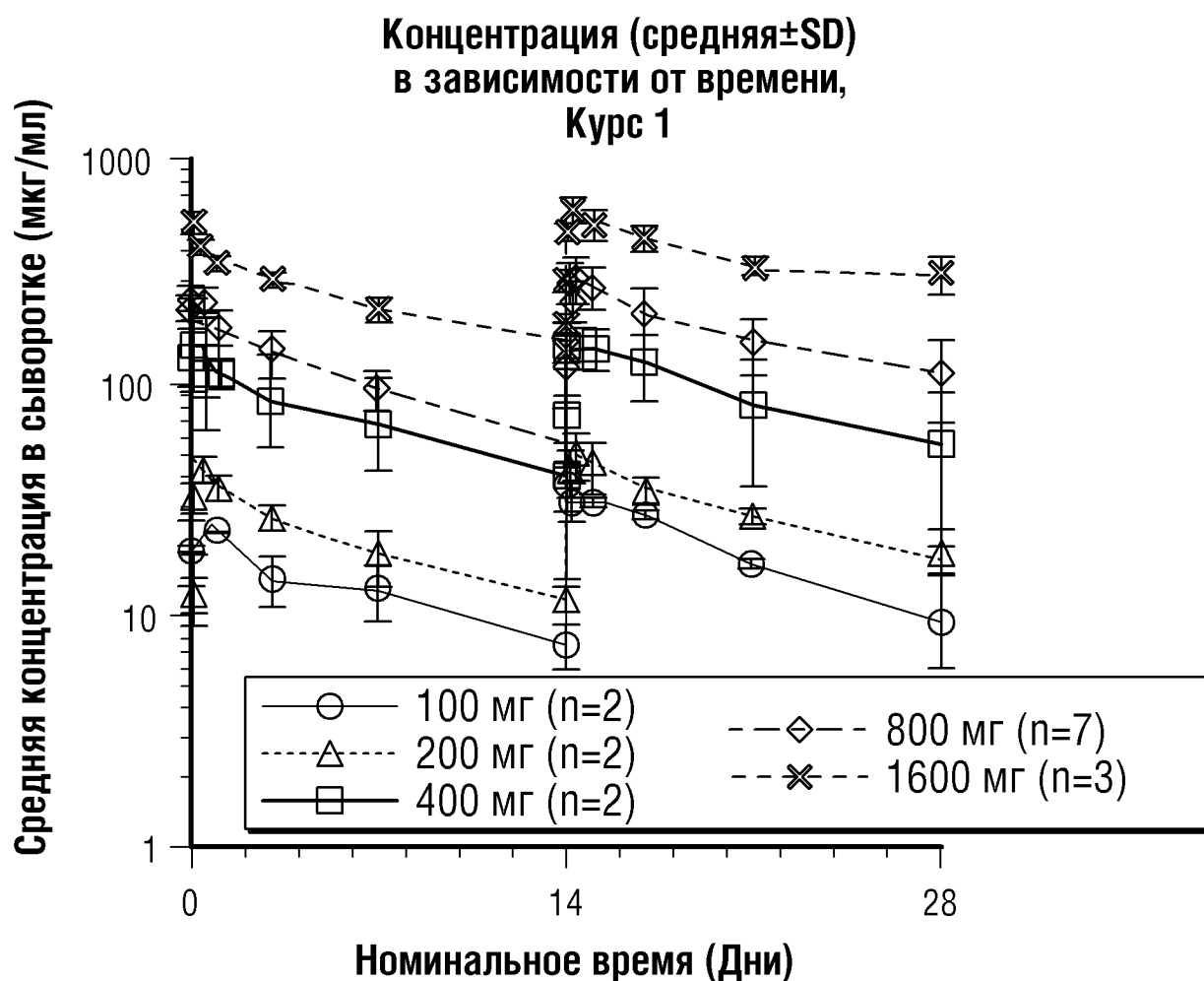
124. Набор по п.121, где набор дополнительно включает одну или больше доз дексаметазона и одну или больше доз иммуномодулирующего имидного средства.

125. Набор по п.121, где набор дополнительно включает одну или больше доз ингибитора гамма-секретазы.

126. Набор по п.121, где набор дополнительно включает одну или больше доз антитела против CD38.

По доверенности

ФИГ.1А



ФИГ.1В

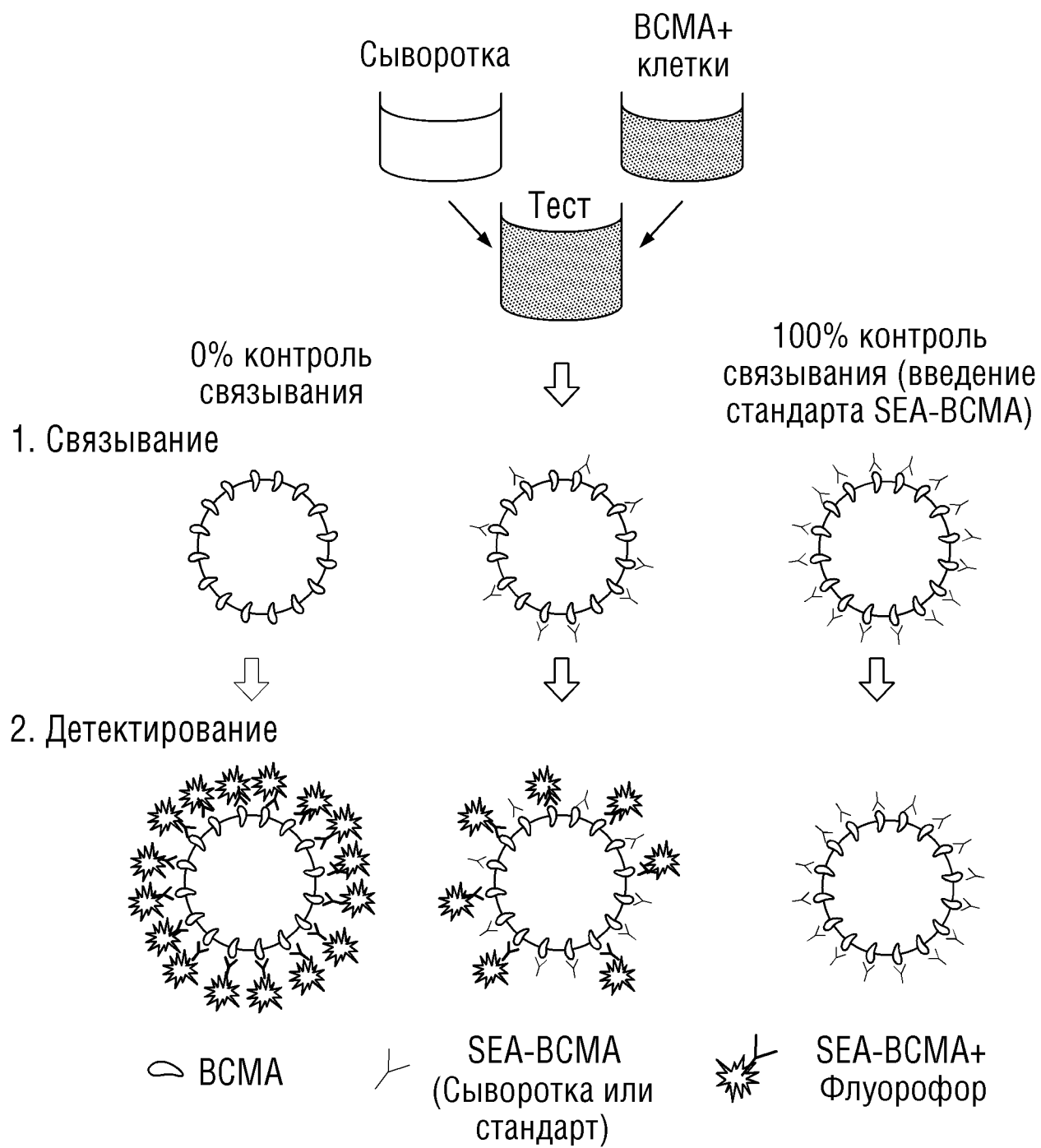
**Предварительные параметры ФК, Среднее геометрическое (%CV)\*\*  
Доза 1 Курса 1**

	Полупериод существования (дни)	Стах (мкг/мл)	AUC <sub>0-14д</sub> (День*мг/мл)
100 мг (n=2)	10.7 (10)	32 (15)	181 (22)
200 мг (n=2)	8.5 (19)	50 (4.3)	294 (18)
400 мг (n=2)	9.6 (62)	173 (11)	974 (37)
800 мг (n=7)	8.8 (33)	239 (14)	1517 (19)*
1600 мг (n=3)	11.8 (13)	513 (15)	3316 (7.5)

\*N=6, \*\*ФК анализ на основе номинального времени

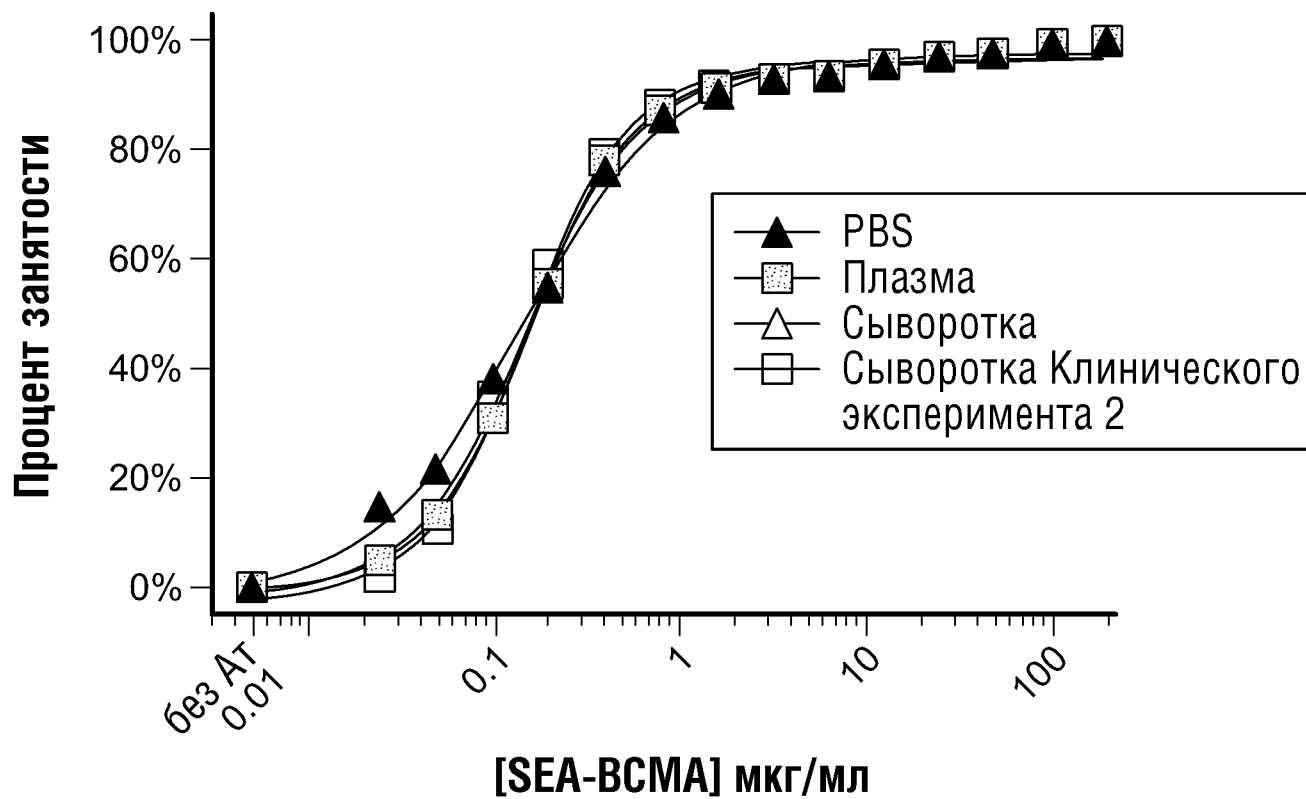
Первоначальный подход к введению представляет собой ступенчатую в/в инфузию, начиная с 50 мг/ч (30 мин), с постепенным увеличением (<=2-кратным), максимальная скорость 400 мг/ч.

ФИГ.2А

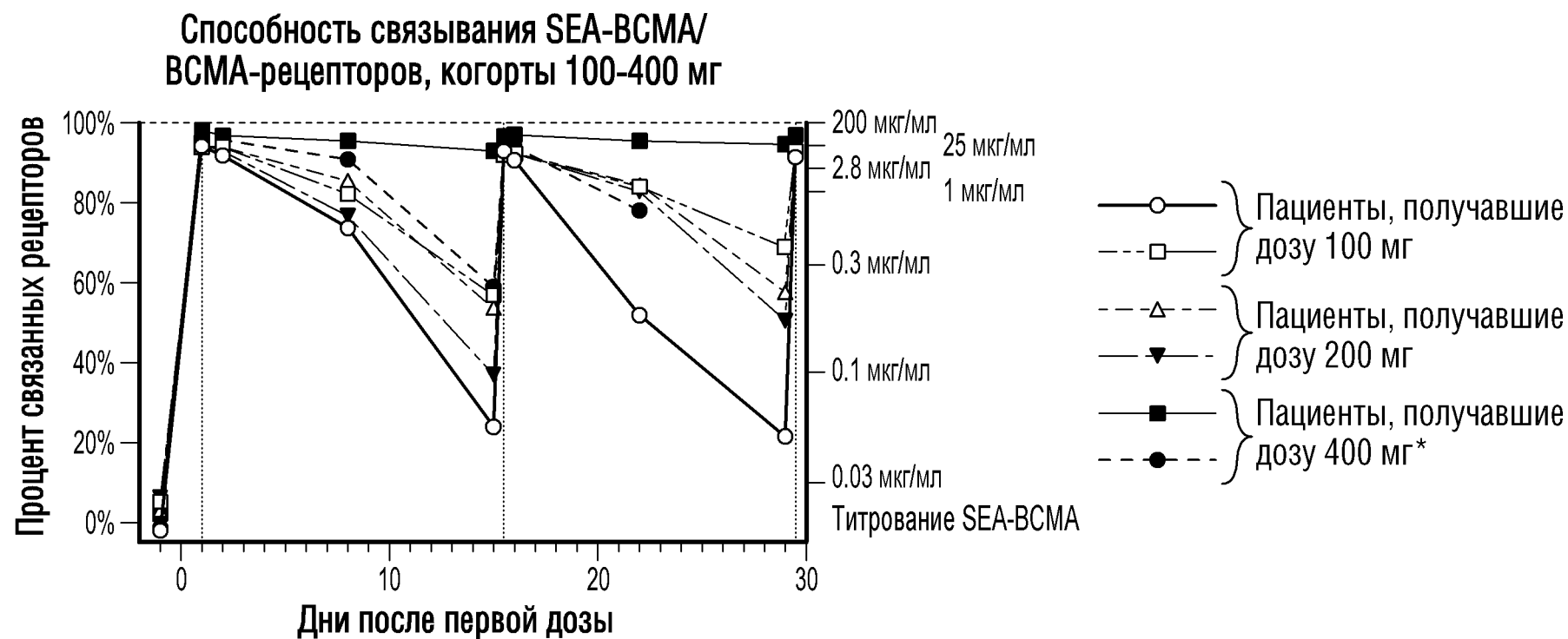


ФИГ.2В

Стандартная кривая: добавка стандарта SEA-BCMA в сыворотке, плазме и PBS



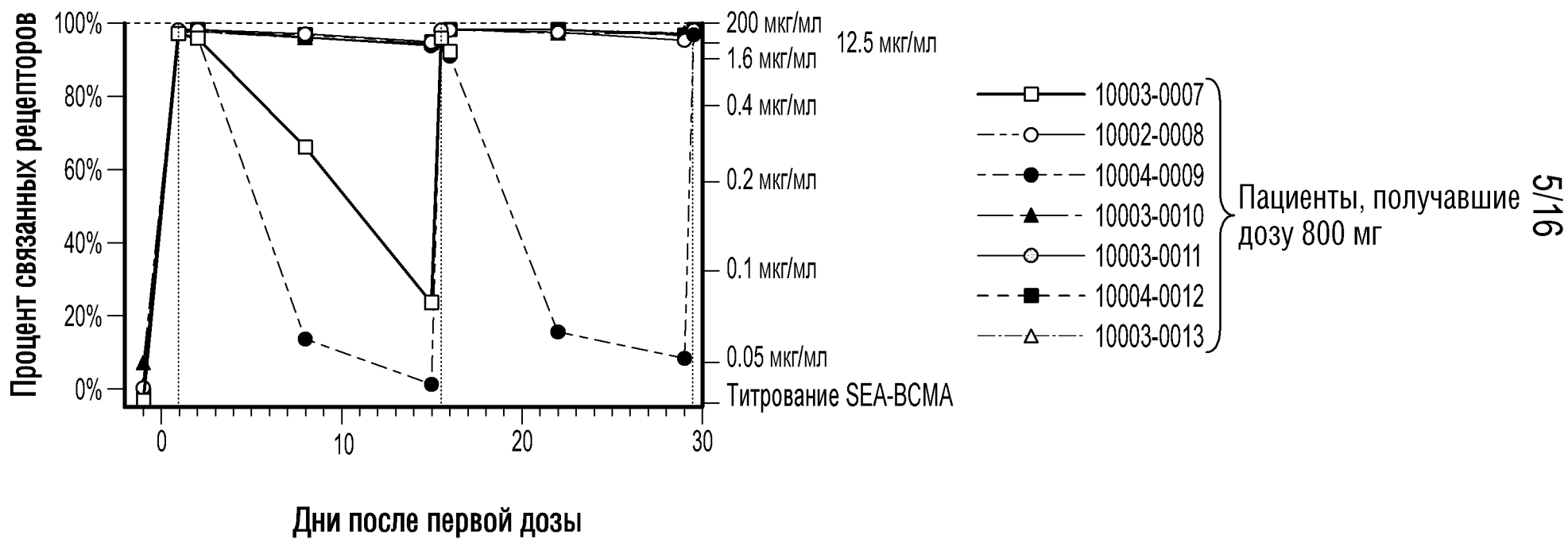
ФИГ.3А



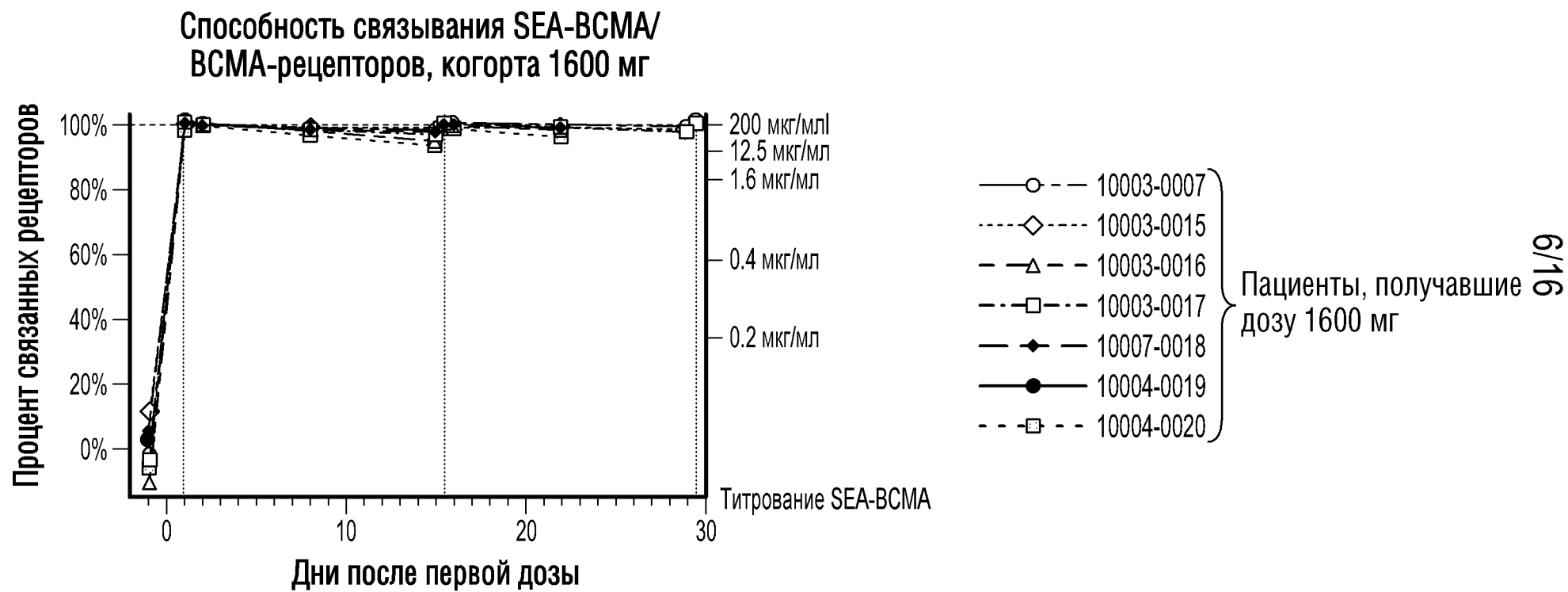
\*ФК экспозиция у этого пациента соответствует группе пациентов, получавших дозу 800 мг, из-за низкой массы тела.

ФИГ.3В

Способность связывания SEA-BCMA/  
BCMA-рецепторов, когорта 800 мг

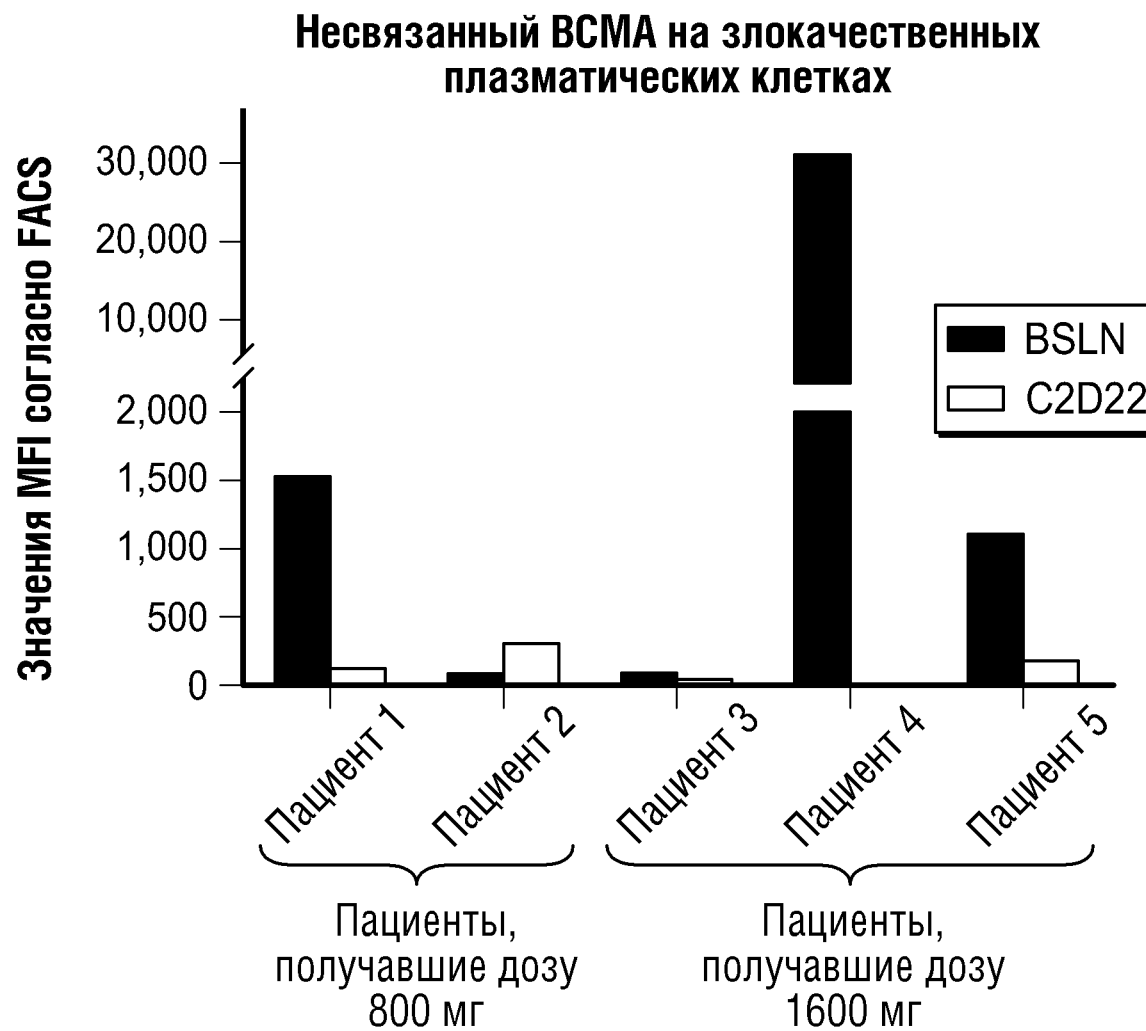


ФИГ.3С





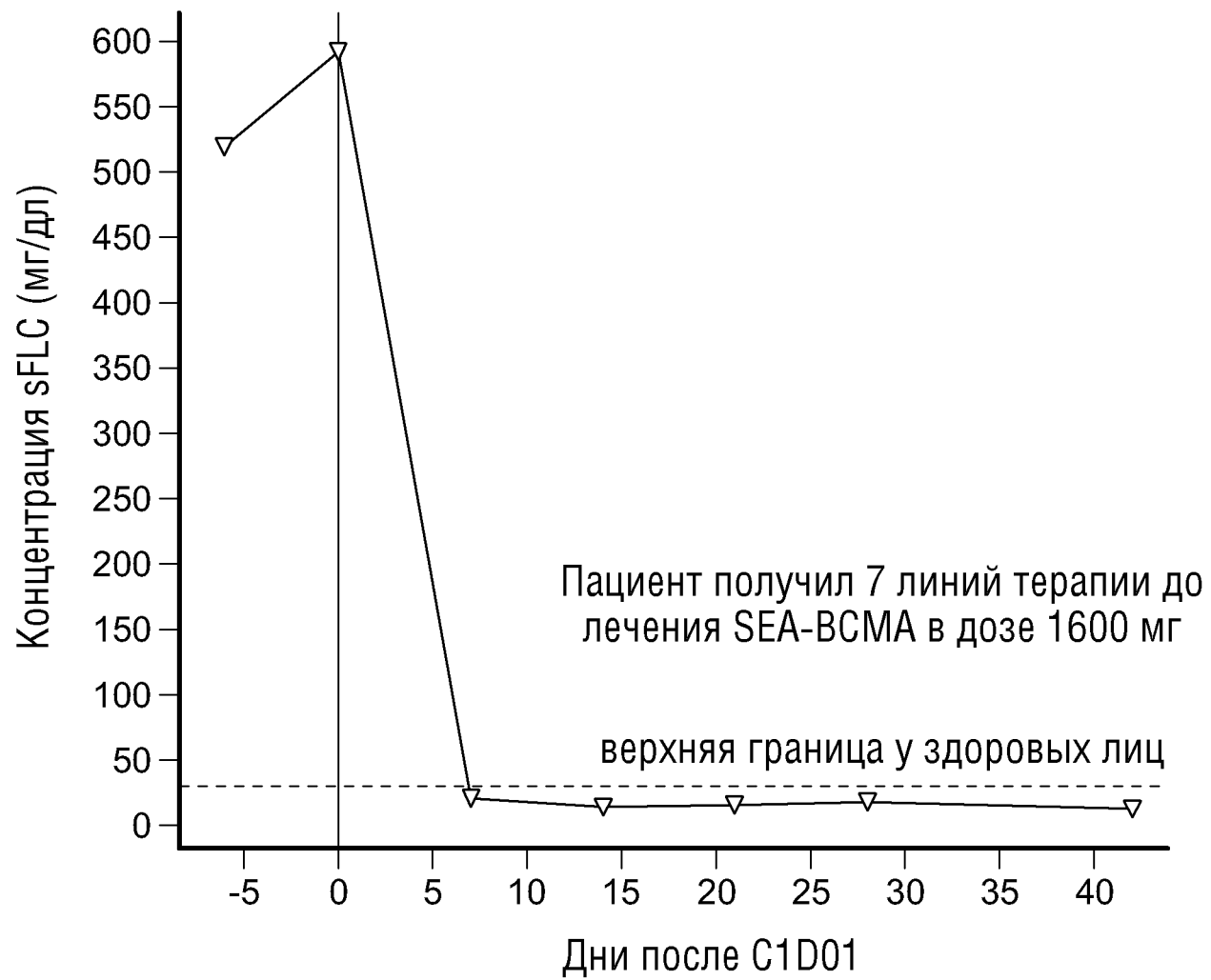
ФИГ.4



ФИГ.5

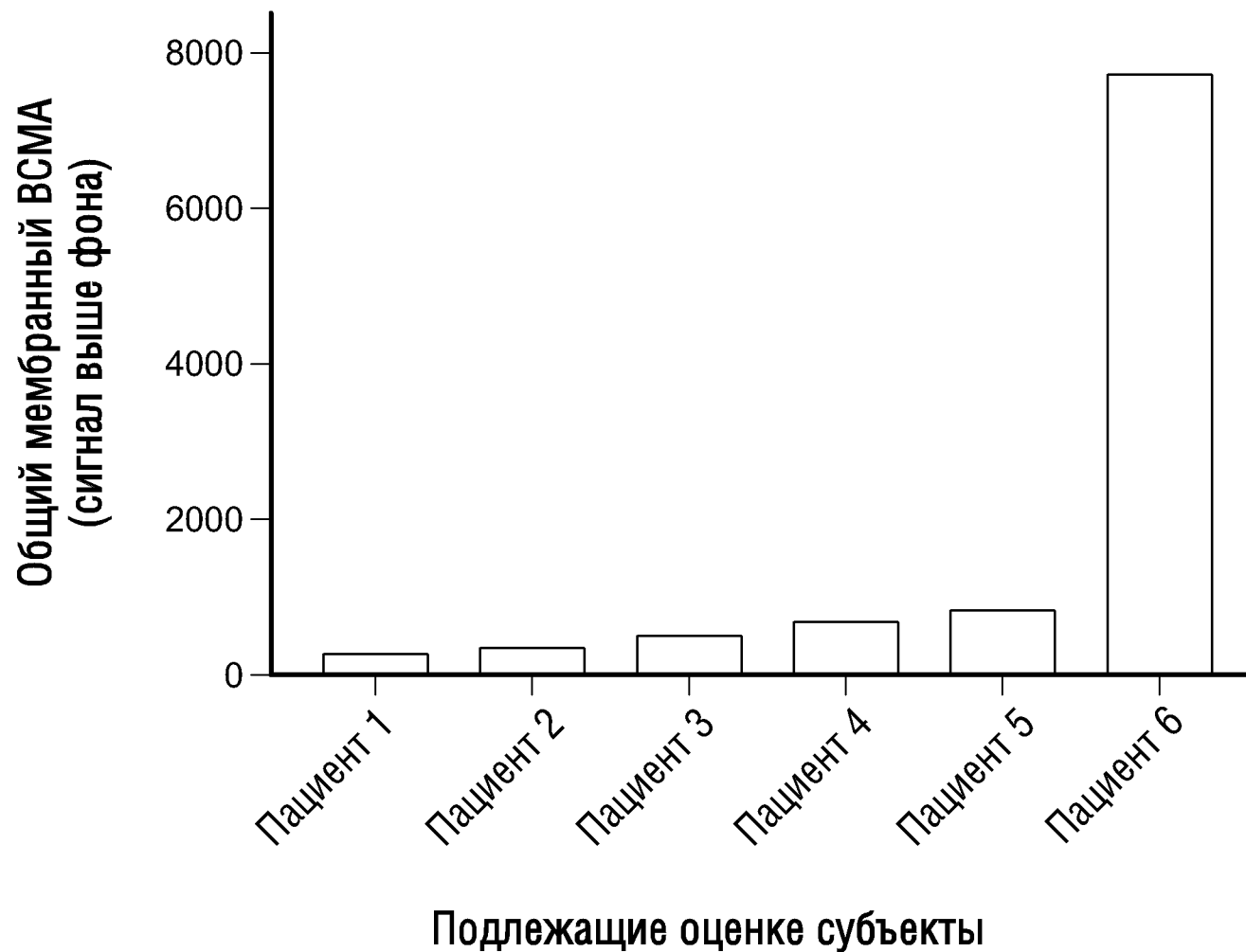
Схема	Терапия	Наилучший ответ	Длительность
1	Бортезомиб/Dex	SD	3 мес.
2	Циклофосфамид/ Бортезомиб/Dex	PD	1 мес.
3	Карфилзомиб/ Леналидомид/Dex; Поддержание Kd	CR	35 мес.
4	Карфилзомиб/ Леналидомид/Dex	NE (исключен из-за АЕ)	1,5 мес.
5	Изатуксимаб	NE (исключен из-за АЕ)	1 мес.
6	Даратумумаб/Dex	NE (исключен из-за АЕ)	1 мес.
7	Карфилзомиб/ Помалидомид/Dex	MR	8 мес.
<b>8</b>	<b>SEA-BCMA</b>	<b>VGPR</b>	<b>2+ мес</b>

ФИГ.6А



ФИГ.6В

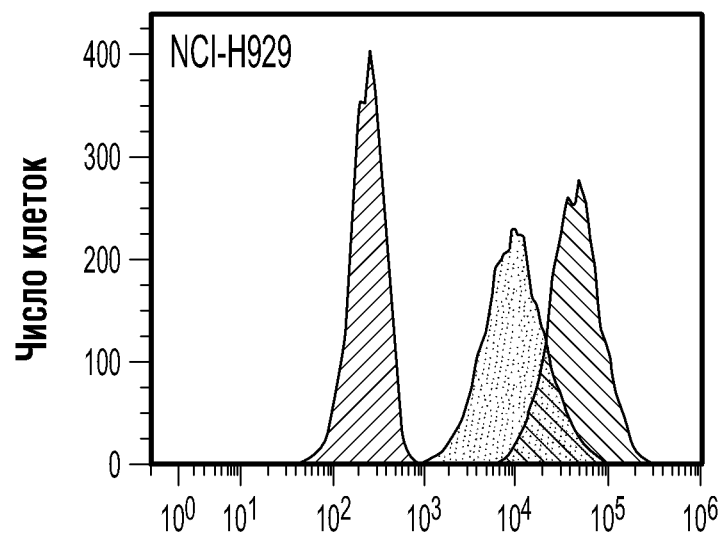
Общий мембранный ВСМА на плазматических клетках в исходном состоянии  
(измеренный с помощью проточной цитометрии)



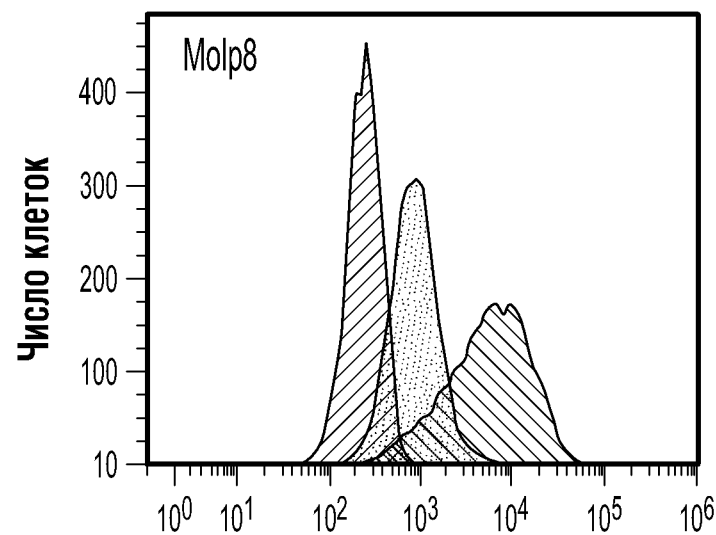
ФИГ.7

Схема	Терапия	Наилучший ответ	Длительность
1	Талидомид/Dex	PD	1 мес.
2	Бортезомиб/Dex	VGPR	Неизвестно
3	Леналидомид/Dex; Продолжение Len	VGPR	Неизвестно
4	Карфилзомиб	PR	15 мес.
5	Карфилзомиб/Dex	PR	9 мес.
6	Карфилзомиб/ Помалидомид/Dex	MR	7 мес.
7	Элотузумаб/ Леналидомид/Dex	PR	16 мес.
8	Даратумумаб	SD	4 мес.
<b>9</b>	<b>SEA-BCMA</b>	<b>SD</b>	<b>10+ мес.</b>

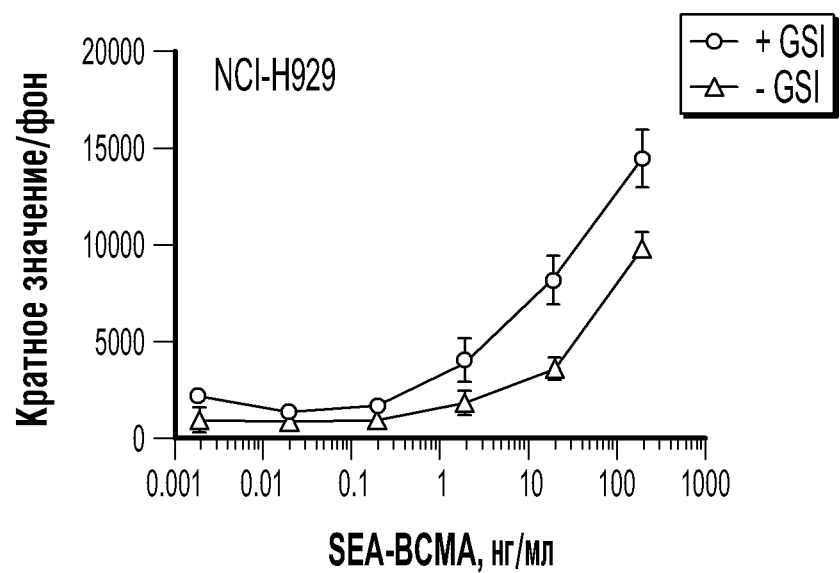
ФИГ.8А



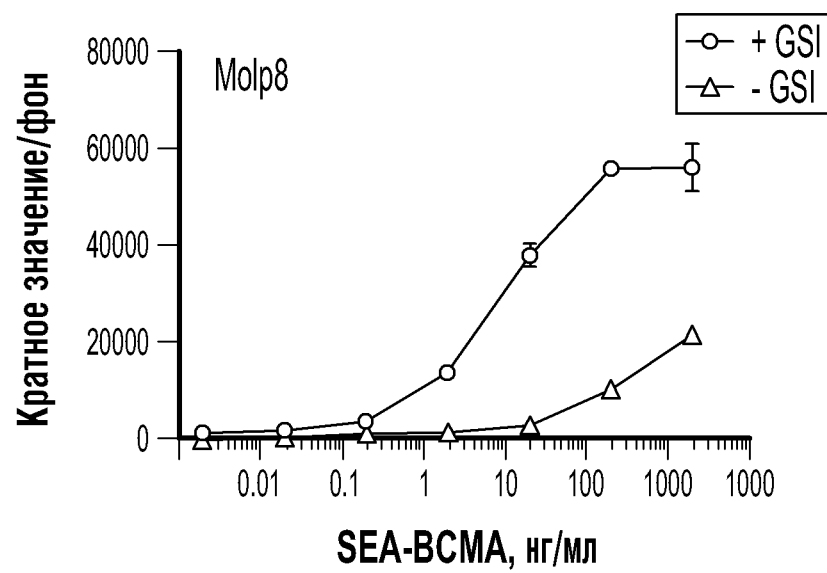
ФИГ.8В



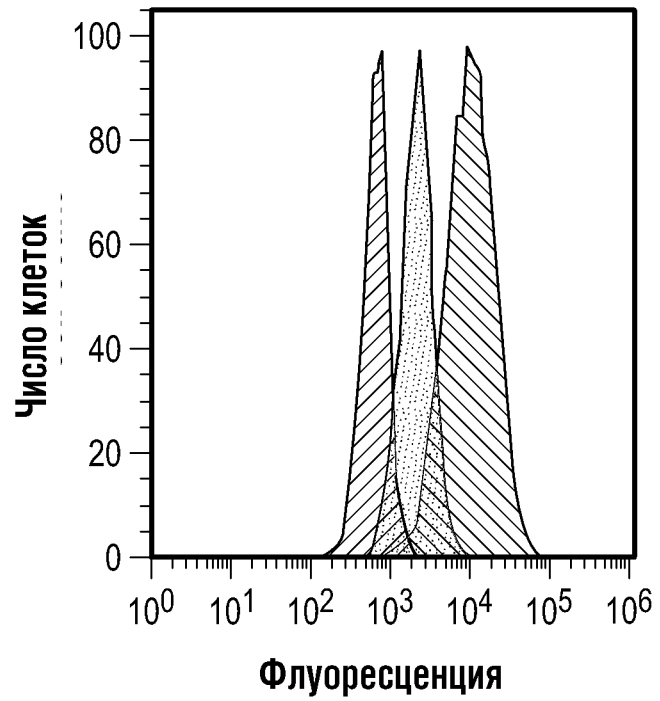
ФИГ.8С



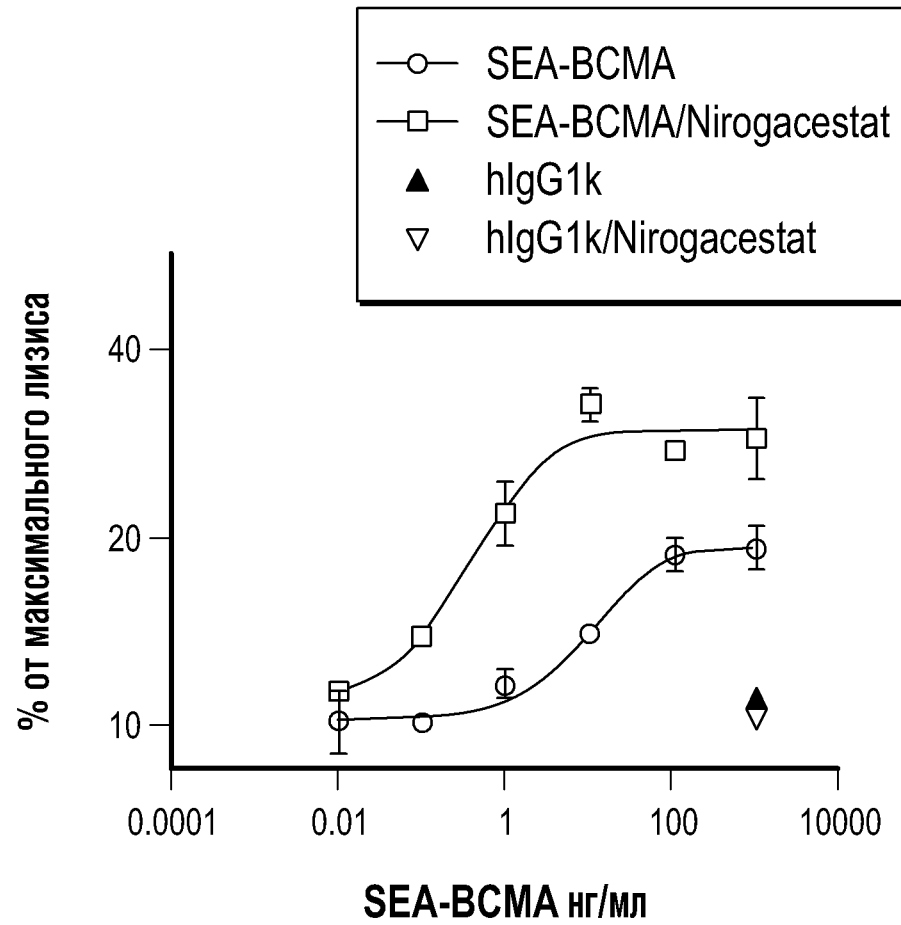
ФИГ.8D



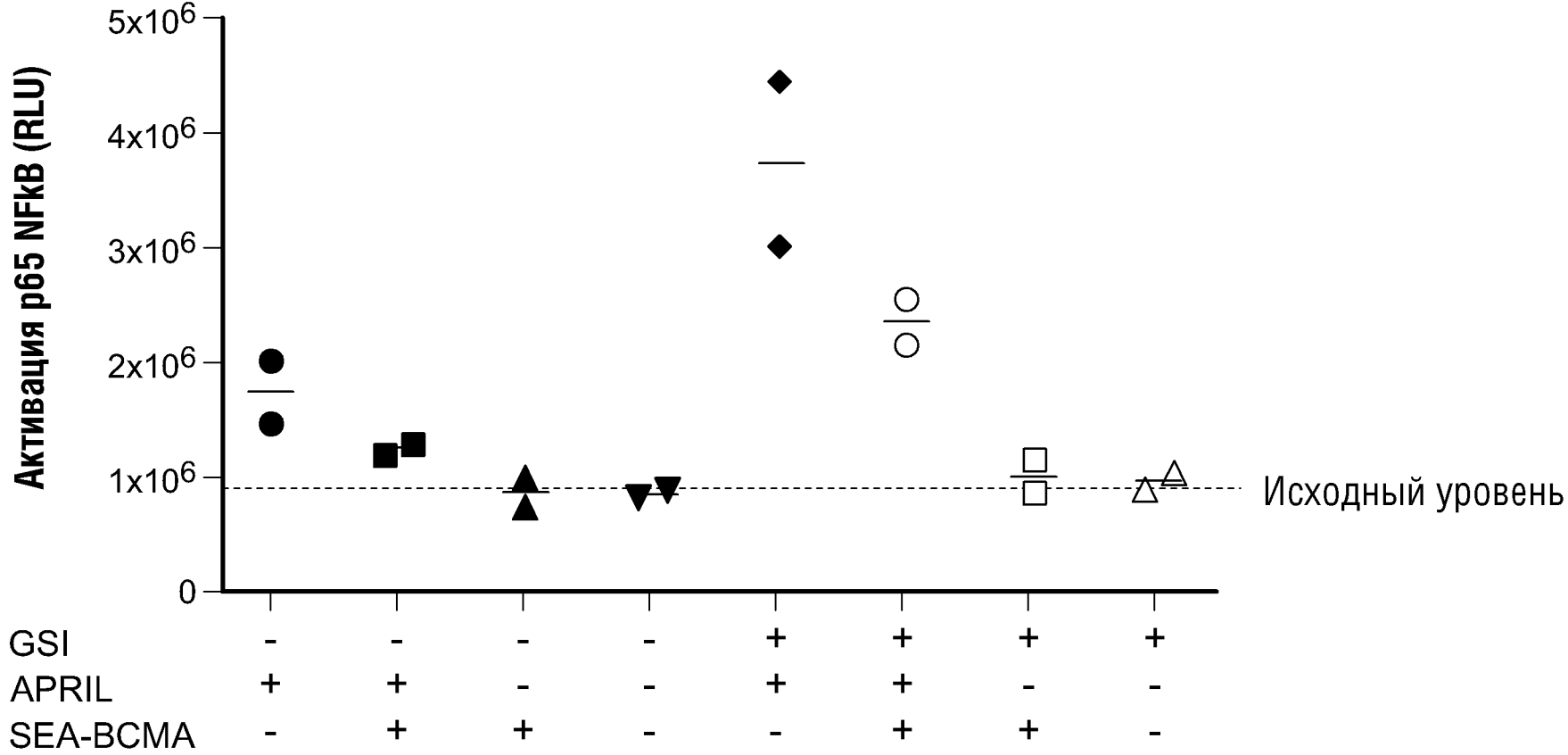
ФИГ.9А



ФИГ.9В

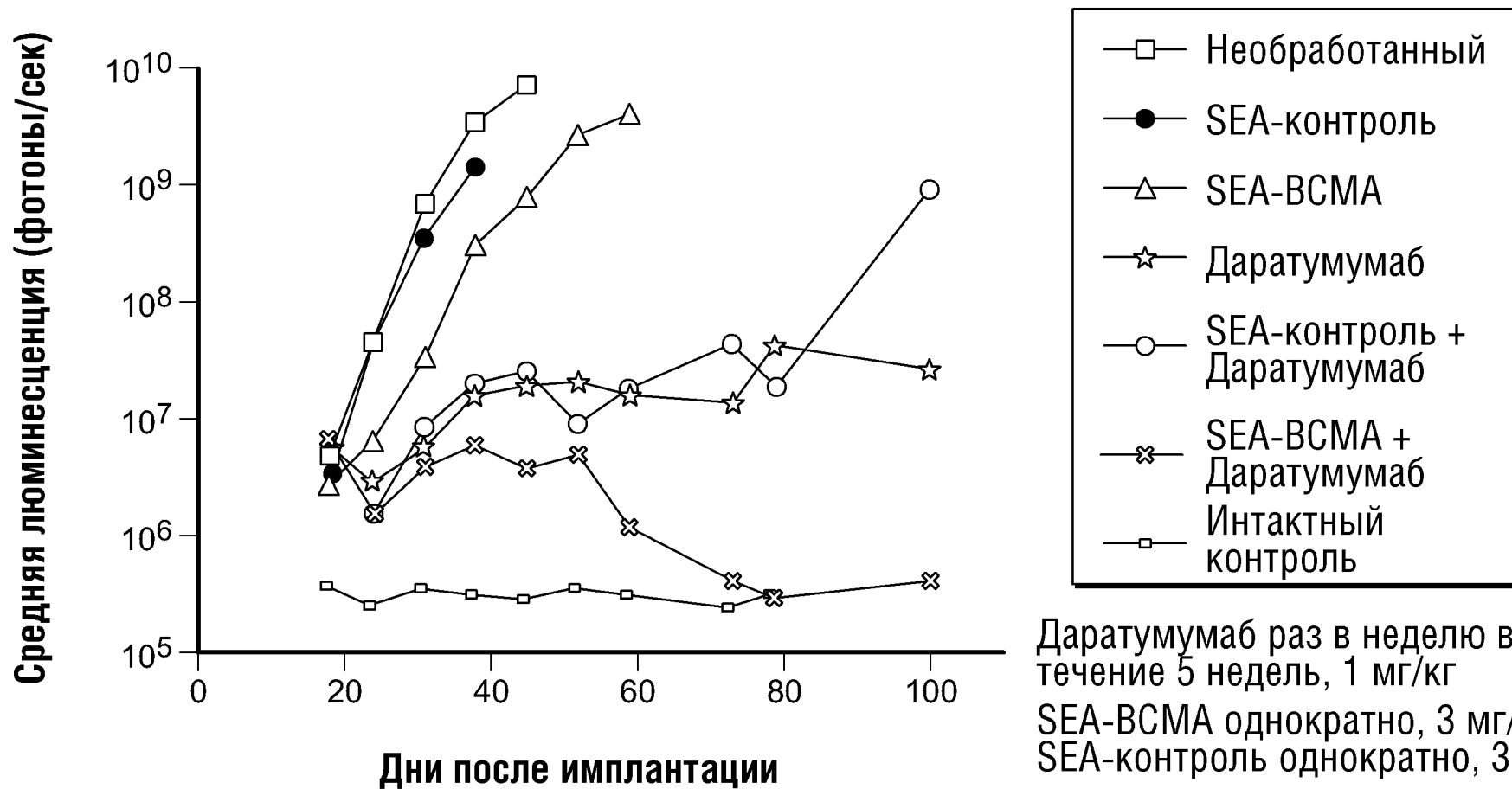


ФИГ.10

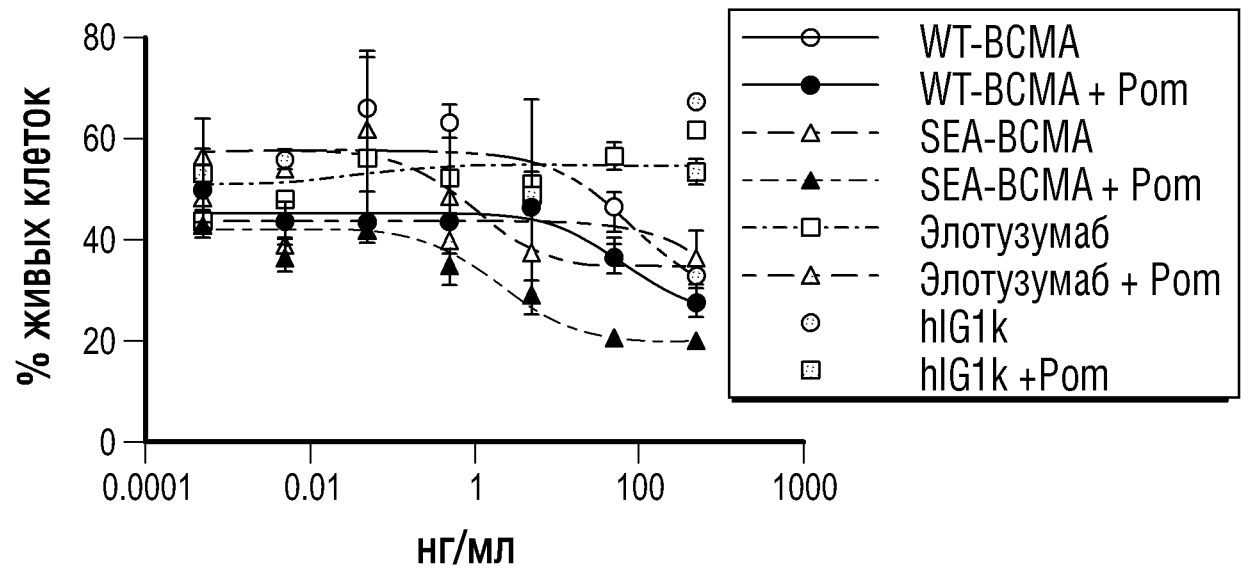




ФИГ.11



ФИГ.12А



ФИГ.12В

