



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- | | |
|--|--|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.09.24</p> <p>(21) Номер заявки
202192235</p> <p>(22) Дата подачи заявки
2019.12.16</p> | <p>(51) Int. Cl. A61K 31/69 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/42 (2006.01)</p> |
|--|--|

(54) ЛЕЧЕНИЕ AL-АМИЛОИДОЗА КОМБИНАЦИЕЙ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ ПРОТИВ ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ ИММУНОГЛОБУЛИНА И МОЛЕКУЛ КЛЕТОЧНОЙ МЕМБРАНЫ CD38 В ПРОДУЦИРУЮЩИХ АНТИТЕЛА И ДРУГИХ ИММУННЫХ КЛЕТКАХ

- (31)** 62/804,721
- (32)** 2019.02.12
- (33)** US
- (43)** 2022.01.19
- (86)** PCT/US2019/066648
- (87)** WO 2020/167376 2020.08.20
- (71)(73)** Заявитель и патентовладелец:
**ПРОТЕНА БАЙОСАЙЕНСИЗ
ЛИМИТЕД (IE); ТАФТС МЕДИКАЛ
СЕНТЕР, ИНК. (US)**
- (72)** Изобретатель:
**Комензо Рэймонд, Заго Вагнер, Эштон
Нина Мерседес (US)**
- (74)** Представитель:
Медведев В.Н. (RU)
- (56)** WO-A1-2018005967
MORIE A. GERTZ ET AL: "First-in-Human Phase I/II Study of NEOD001 in Patients With Light Chain Amyloidosis and Persistent Organ Dysfunction", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, vol. 34, no. 10, 1 April 2016 (2016-04-01), pages 1097-1103, XP055418883, US ISSN: 0732-183X, DOI: 10.1200/JCO.2015.63.6530 figure 1
АВЕУКООН ЛІТНМА Р ЕТ АL:
"Daratumumab-based therapy in patients with heavily-pretreated AL amyloidosis", LEUKEMIA, NATURE PUBLISHING GROUP UK, LONDON, vol. 33, no. 2, 28 September 2018 (2018-09-28), pages 531-536, XP036856721, ISSN: 0887-6924, DOI: 10.1038/S41375-018-0262-2 [retrieved on 2018-09-28] page 534, left-hand column, paragraph 2
Amandeep Godara: "Combined use of two monoclonal antibodies in patients with systemic AL amyloidosis and cardiac involvement. Journal of Clinical Oncology", 26 May 2019 (2019-05-26), XP055684485, Retrieved from the Internet: URL:https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8009 [retrieved on 2020-04-08] the whole document
JOSEPH NISHA S ET AL: "Novel Approaches for the Management of AL Amyloidosis", CURRENT HEMATOLOGIC MALIGNANCY REPORTS, CURRENT SCIENCE INC., PHILADELPHIA, PA, US, vol. 13, no. 3, 14 June 2018 (2018-06-14), pages 212-219, XP036535971, ISSN: 1558-8211, DOI: 10.1007/S11899-018-0450-1 [retrieved on 2018-06-14] the whole document
AIMO ALBERTO ET AL: "Therapies for cardiac light chain amyloidosis: An update", INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 271, 13 September 2018 (2018-09-13), pages 152-160, XP085474171, ISSN: 0167-5273, DOI: 10.1016/J.IJCARD.2018.05.018 table 1
NIELS W.C.J. VAN DE DONK ET AL: "CD38 Antibodies in Multiple Myeloma: Mechanisms of Action and Modes of Resistance", FRONTIERS IN IMMUNOLOGY, vol. 9, 20 September 2018 (2018-09-20), XP055611801, DOI: 10.3389/fimmu.2018.02134 page 2
- (57)** Предложено лечение AL-амилоидоза комбинацией моноклональных антител против легких цепей иммуноглобулина и агрегатов легких цепей иммуноглобулина и молекулы мембраны клетки CD38 в продуцирующих антитела и других иммунных клетках.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Раскрытие относится к области техники иммунологии и медицины.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Амилоидоз амилоидных легких цепей (AL) представляет собой гематологическое нарушение, вызванное клональными плазматическими клетками, которые продуцируют легкие цепи иммуноглобулина, которые могут неправильно складываться и способствовать заболеванию. Избыточное продуцирование неправильно сложенной легкой цепи плазматических клеток приводит к отложению аномального белка AL (амилоида) в тканях и органах людей с AL-амилоидозом. Клинические признаки AL-амилоидоза включают совокупность симптомов и дисфункцию органов, которые могут включать сердечную, почечную и печеночную дисфункцию, поражение желудочно-кишечного тракта, невропатии и макроглоссию. Механизмы, с помощью которых амилоидогенные легкие цепи иммуноглобулина приводят к дисфункции органов, недостаточно хорошо изучены, однако, предполагается, что как отложения амилоида, так и префибриллярные агрегаты могут участвовать в цитотоксическом действии на органы, наблюдаемом у пациентов с AL-амилоидозом. AL-амилоидоз является обособленным заболеванием, хотя AL-амилоидоз может возникать одновременно в подгруппе пациентов с множественной миеломой (до 15%) или моноклональной гаммапатией неясного генеза (MGUS; до 9%). Пациенты с поражением сердца имеют высокий риск заболевания, о чем свидетельствует тот факт, что приблизительно 25% пациентов с поражением сердца умирают в течение 6 месяцев после постановки диагноза, несмотря на современные терапевтические достижения.

AL-амилоидоз представляет собой редкое заболевание, частоту заболевания которым оценивают в 8 случаев 1000000 человек. Только в Соединенных Штатах ежегодно регистрируется от 1200 до 3200 новых случаев AL-амилоидоза. Две трети пациентов с AL-амилоидозом - мужчины, и менее 5% пациентов моложе 40 лет. Причины и происхождение амилоидоза AL остаются плохо изученными.

Современное лечение пациентов с AL-амилоидозом направлено на уменьшение или устранение нарушений костного мозга, то есть плазматических клеток, которые отвечают за выработку легких цепей, таким образом ограничивая или останавливая выработку амилоида. Наиболее агрессивные варианты лечения включают трансплантацию стволовых клеток и химиотерапию высокими дозами для тех пациентов, которые могут это переносить. Другие схемы лечения включают комбинации лекарственных средств, часто используемых для лечения гематологических злокачественных опухолей, таких как мелфалан, преднизон, дексаметазон и ингибиторы протеасом, такие как бортезомиб, в попытке уменьшить выработку легких цепей. Для лечения множественной миеломы были разработаны антитела против CD38, такие как даратумумаб (DARZALEX®) и изатуксимаб. Даратумумаб прикрепляется к CD38, присутствующему на поверхности миеломных клеток. Считается, что он работает как за счет прямого уничтожения опухолевых клеток, так и за счет стимуляции иммунного ответа против раковых клеток.

В настоящее время не существует одобренных методов лечения AL-амилоидоза и ни одного, который нацелен непосредственно на потенциально токсичные формы амилоидогенных белков. Хотя некоторые варианты лечения могут улучшить некоторую часть клинических проявлений, связанных с AL-амилоидозом, было показано, что малая часть достигает, если вообще достигает высоких показателей гематологических и кардиологических реакций у пациентов.

Таким образом, существует потребность в методах лечения, которые улучшают конечные результаты у пациентов с AL-амилоидозом.

Сущность настоящего изобретения

Настоящее раскрытие относится к способам лечения пациентов с AL-амилоидозом антителами, которые нацелены на различные белки, связанные с AL-амилоидозом или плазматической дискразией, и в нем представлен способ лечения пациента с AL-амилоидозом, включающий введение эффективной дозы антител, которые специфично связываются с амилоидными легкими цепями, и антител, которые специфично связываются с CD38, например, химерных или гуманизированных моноклональных антител против CD38. Обычно доза является эффективной для достижения улучшения гематологической функции или функции сердца или другого органа. Доза может быть эффективной для достижения улучшения как гематологической функции, так и функции органа, например, функции сердца. В некоторых способах антителом против амилоидных легких цепей или антителом против CD38 является Fab, Fab', F(ab')₂, F(ab)₃, Dab, нанотело или Fv.

В некоторых способах, раскрытых в данном документе, антитело против амилоидных легких цепей конкурирует за связывание с амилоидным A пептидом человека или иммуноглобулином с легкой цепью каппа человека или лямбда человека с антителом 2A4 (учетный номер ATCC 9662) или 7D8 (учетный номер ATCC PTA-9468) или связывается с тем же эпитопом, который конкурирует с 11-1F4 за связывание с иммуноглобулином с легкой цепью каппа человека или лямбда человека. В некоторых способах антитело против амилоидных легких цепей является гуманизированным вариантом 2A4 или 7D8. В некоторых способах антитело представляет собой гуманизированный биспецифичный или мультиспецифичный вариант, содержащий комбинации 11-1F4, 2A4 и/или 7D8.

В некоторых способах, раскрытых в данном документе, антитело против амилоидных легких цепей содержит переменную область легкой цепи, содержащую три определяющих комплементарность об-

В некоторых способах, раскрытых в данном документе, антителом против CD38 является даратумумаб. В некоторых способах антитело против CD38 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 43, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 44.

В некоторых способах, раскрытых в данном документе, антителом против CD38 является изатуксимаб или другое антитело против CD38, раскрытое в WO 2016/187546 и US 2017/0008966, которые полностью включены в данный документ посредством ссылки. В некоторых способах антителом против CD38 является изатуксимаб.

В некоторых способах, раскрытых в данном документе, антитело против CD38 связывается по меньшей мере с областью SKRNIQFSCCKNIYR (SEQ ID NO: 45) и с областью EKVQTLEAWVINGG (SEQ ID NO: 56). В некоторых способах антитело против CD38 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотные последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 согласно SEQ ID NO: 47, 48 и 49, соответственно, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотные последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 согласно SEQ ID NO: 50, 51 и 52, соответственно.

В некоторых способах антитело против CD38 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 53, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 54. В некоторых способах антитело против CD38 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 55, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 56.

В некоторых способах, раскрытых в данном документе, антитело против CD38 содержит CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи и CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи из (a) переменной области тяжелой цепи согласно SEQ ID NO: 57 и переменной области легкой цепи согласно SEQ ID NO: 58; (b) переменной области тяжелой цепи согласно SEQ ID NO: 59 и переменной области легкой цепи согласно SEQ ID NO: 60; (c) переменной области тяжелой цепи согласно SEQ ID NO: 61 и переменной области легкой цепи согласно SEQ ID NO: 62; или (d) переменной области тяжелой цепи согласно SEQ ID NO: 63 и переменной области легкой цепи согласно SEQ ID NO: 64. В некоторых способах антитело против CD38 содержит переменную область тяжелой цепи согласно SEQ ID NO: 57 и переменную область легкой цепи согласно SEQ ID NO: 58. В некоторых способах антитело против CD38 содержит переменную область тяжелой цепи согласно SEQ ID NO: 59 и переменную область легкой цепи согласно SEQ ID NO: 60. В некоторых способах антитело против CD38 содержит переменную область тяжелой цепи согласно SEQ ID NO: 61 и переменную область легкой цепи согласно SEQ ID NO: 62. В некоторых способах антитело против CD38 содержит переменную область тяжелой цепи согласно SEQ ID NO: 63 и переменную область легкой цепи согласно SEQ ID NO: 64.

В некоторых способах антитело представляет собой гуманизированный биспецифичный или мультиспецифичный вариант, включающий в себя комбинации даратумумаба, изатуксимаба или других антител против CD38. В некоторых способах антитело представляет собой гуманизированный биспецифичный или мультиспецифичный вариант, включающий в себя комбинации даратумумаба, изатуксимаба или других антител против CD38 с 11-1F4, 2A4 и/или 7D8 или другими антителами против амилоидных легких цепей человека.

В некоторых способах, раскрытых в данном документе, пациент ранее получал лечение иксазомибомом, венетоклаксом, мелфаланом, преднизолоном, дексаметазоном, бортезомибом, карфилзомибом, циклофосфамидом, талидомидом, помалидомидом, леналидомидом, доксорубицином, доксициклином, даратумумабом, аутологичным трансплантатом или их комбинациями. В некоторых способах пациент не отвечал на лечение бортезомибом.

В некоторых способах, раскрытых в данном документе, антитело против амилоидных легких цепей и антитело против CD38 вводят пациенту путем внутривенных инфузий, разделенных на два дня. В некоторых способах сперва вводят антитело против амилоидных легких цепей. Альтернативно, сперва можно вводить антитело против CD38.

В некоторых способах, раскрытых в данном документе, пациент достиг большего VGPR (очень хорошего частичного ответа) после лечения по сравнению с пациентом, получавшим только антитело против CD38. В некоторых способах пациент демонстрирует улучшение VGPR более чем на 85% после лечения. В некоторых способах улучшение составляет по меньшей мере 88%. В некоторых способах пациент достиг гематологического ответа за более короткое время после лечения по сравнению с пациентом, получавшим только антитело против CD38. В некоторых способах пациент демонстрирует улучшение гематологического ответа менее, чем через 60 дней после лечения. В некоторых способах пациент демонстрирует улучшение менее, чем через 45 дней. В некоторых способах пациент демонстрирует улучшение через 33 дня или менее.

В некоторых способах, раскрытых в данном документе, пациент достиг кардиологического ответа за более короткое время после лечения по сравнению с пациентом, получавшим только антитело против CD38. В некоторых способах пациент достиг большего снижения NT-proBNP после лечения по сравнению с пациентом, получавшим только антитело против CD38. В некоторых способах уровень NT-proBNP

снижается по меньшей мере на 55% после лечения. В некоторых способах уровень NT-proBNP снижается по меньшей мере на 65%. В некоторых способах уровень NT-proBNP снижается на 74% или более.

В некоторых способах, раскрытых в данном документе, дозировка антитела против амилоидных легких цепей составляет от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 30 мг/кг, и антитело против амилоидных легких цепей вводят внутривенно или подкожно с частотой от приблизительно раз в неделю до приблизительно раз в квартал. В некоторых способах продолжительность лечения составляет по меньшей мере 9 месяцев. В некоторых способах продолжительность лечения составляет по меньшей мере 12 месяцев.

В некоторых способах, раскрытых в данном документе, дозу антитела против амилоидных легких цепей вводят внутривенно после переноса некоторого количества состава, требуемого для дозы, из флакона в пакет для внутривенного раствора, содержащий жидкость.

В некоторых способах, раскрытых в данном документе, дозировка антитела против амилоидных легких цепей составляет приблизительно 24 мг/кг, а антитело вводят внутривенно каждые 28 дней. В некоторых способах дозировка антителам против CD38 является 16 мг/кг.

В некоторых способах, раскрытых в данном документе, перед получением лечения либо антителом против амилоидных легких цепей, либо антителом против CD38 пациент не получал лечения.

В раскрытии также представлена комбинация антитела против амилоидных легких цепей и антитела против CD38 для применения в лечении AL-амилоидоза.

В некоторых комбинациях для применения в лечении AL-амилоидоза антитело против амилоидных легких цепей конкурирует за связывание с амилоидным А пептидом человека или иммуноглобулином с легкой цепью каппа человека или лямбда человека с антителом 2A4 (учетный номер ATCC 9662) или конкурирует за связывание с иммуноглобулин с легкой цепью каппа или лямбда человека с 11-1F4. В некоторых комбинациях антитело против амилоидных легких цепей является гуманизированным вариантом 2A4.

В некоторых комбинациях для применения в лечении AL-амилоидоза антитело против амилоидных легких цепей содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую три определяющих комплементарность области, приведенных в SEQ ID NO: 3, 4 и 5, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую три определяющих комплементарность области, приведенных в SEQ ID NO: 6, 7 и 8.

В некоторых комбинациях для применения в лечении AL-амилоидоза вариабельная область легкой цепи антитела против амилоидных легких цепей содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 1. В некоторых комбинациях вариабельная область тяжелой цепи антитела против амилоидных легких цепей содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 2. В некоторых комбинациях вариабельная область легкой цепи антитела против амилоидных легких цепей, приведенную в SEQ ID NO: 1, а вариабельная область тяжелой цепи антитела против амилоидных легких цепей содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 2.

В некоторых комбинациях для применения в лечении AL-амилоидоза антитело против амилоидных легких цепей содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 10, и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 11, 12 или 13. В некоторых комбинациях антитело против амилоидных легких цепей содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 10, и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 12. В некоторых комбинациях антителом против амилоидных легких цепей является биртамиаб.

В некоторых комбинациях для применения в лечении AL-амилоидоза антитело против CD38 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14, 15, 16, 43, 53, 57, 59, 61 или 63, а антитело против CD38 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 17, 18, 19, 44, 54, 58, 60, 62 или 64. В некоторых комбинациях антитело против CD38 содержит аминокислотные последовательности вариабельных областей тяжелой и легкой цепей, приведенные в (a) SEQ ID NO: 14 и 17, соответственно; (b) SEQ ID NO: 15 и 18, соответственно; или (c) SEQ ID NO: 16 и 19, соответственно; (d) SEQ ID NO: 43 и 44, соответственно; (e) SEQ ID NO: 53 и 54, соответственно; (f) SEQ ID NO: 57 и 58, соответственно; (g) SEQ ID NO: 59 и 60, соответственно; (h) SEQ ID NO: 61 и 62, соответственно; или (i) SEQ ID NO: 63 и 64, соответственно.

В некоторых комбинациях для применения в лечении AL-амилоидоза антитело против CD38 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 47, 48 и 49, соответственно, и вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 50, 51 и 52, соответственно.

В некоторых комбинациях для применения в лечении AL-амилоидоза антитело против CD38 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 20, 21 и 22, соответственно, и вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, содер-

жащие аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 23, 24 и 25, соответственно.

В некоторых комбинациях для применения в лечении AL-амилоидоза антитело против CD38 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 26, 27 и 28, соответственно, и вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 29, 30 и 31, соответственно.

В некоторых комбинациях для применения в лечении AL-амилоидоза антитело против CD38 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 32, и вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 33.

В некоторых комбинациях для применения в лечении AL-амилоидоза антитело против CD38 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 34, и вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 35.

В некоторых комбинациях для применения в лечении AL-амилоидоза антитело против CD38 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 36, и вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 37.

В некоторых комбинациях для применения в лечении AL-амилоидоза антитело против CD38 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 38, и вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 39.

В некоторых комбинациях для применения в лечении AL-амилоидоза антителом против CD38 является даратумумаб. В некоторых комбинациях антитело против CD38 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 43, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 44.

В некоторых комбинациях для применения в лечении AL-амилоидоза антителом против CD38 является изатуксимаб. В некоторых комбинациях антитело против CD38 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 53, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 54.

В некоторых комбинациях для применения в лечении AL-амилоидоза перед получением лечения либо NEOD001, либо даратумумабом, пациент не получал лечения.

Настоящее раскрытие также относится к способам лечения плазмноклеточной дискразии у пациента, в которых пациент сперва получает комбинированную терапию антителом против амилоидных легких цепей и антителом против CD38 перед получением плазмноклеточной терапии. В некоторых способах плазмноклеточная дискразия выбрана из группы, состоящей из моноклональной гаммапатии неясного генезиса (MGUS), бессимптомной миеломы, множественной миеломы, РС лейкоза, плазмцитомы. В некоторых способах плазмноклеточная дискразия может привести к развитию AL-амилоидоза. В некоторых способах совместное лечение антителом против CD38 и антителом против амилоидных легких цепей проводят профилактически до развития AL-амилоидоза. В некоторых способах плазмноклеточная терапия выбрана из группы, состоящей из иксазомиба, венетоклакса, мелфалана, преднизона, дексаметазона, бортезомиба, карфилзомиба, циклофосфида, талидомида, помалидомида, леналидомида, доксорубина, доксициклина и антитела против CD38. В некоторых способах плазмноклеточной терапией является бортезомиб.

В некоторых способах комбинированная терапия стабилизирует или улучшает здоровье пациента, уменьшая уровень риска непереносимости плазмноклеточной терапии и риска связанных с лечением осложнений, причем стабилизацию или улучшение здоровья пациента измеряют по очень хорошему частичному ответу (VGPR) и/или уровням NT-proBNP. В некоторых способах стабилизация или улучшение здоровья пациента включает в себя стабилизацию или улучшение функции сердца пациента перед получением плазмноклеточной терапии. В некоторых способах стабилизация или улучшение здоровья пациента включает в себя стабилизацию или улучшение функционального состояния пациента, измеренного с помощью оценки состояния по шкале Карновского или показателя состояния по шкале ECOG или эквивалентного инструмента функциональной оценки. В некоторых способах стабилизация или улучшение здоровья пациента включает в себя стабилизацию или улучшение непреднамеренной потери веса пациента, плохой выносливости, слабости, медленной походки и низкой физической активности. В некоторых способах стабилизация или улучшение здоровья пациента включает в себя стабилизацию или улучшение

инструментальной деятельности пациента в повседневной жизни. В некоторых способах пациент получает плазмоклеточную терапию после достижения снижения уровней NT-проBNP относительно уровней NT-проBNP у пациентов перед получением комбинированной терапии антителом против амилоидных легких цепей и антителом против CD38. В некоторых способах уровень NT-проBNP снижается по меньшей мере на 55%. В некоторых способах уровень NT-проBNP снижается по меньшей мере на 65%. В некоторых способах уровень NT-проBNP снижается на 74% или более.

В некоторых способах комбинированную терапию проводят по меньшей мере за 9 месяцев перед плазмоклеточной терапией. В некоторых способах комбинированную терапию проводят по меньшей мере за 12 месяцев перед плазмоклеточной терапией. В некоторых способах пациент демонстрирует улучшение VGPR более чем на 85% после комбинированной терапии. В некоторых способах улучшения VGPR составляет по меньшей мере 88%. В некоторых способах пациент демонстрирует улучшение гематологического ответа менее, чем через 60 дней после лечения с помощью комбинированной терапии перед лечением с помощью плазмоклеточной терапии. В некоторых способах пациент демонстрирует улучшение гематологического ответа менее, чем через 45 дней после лечения с помощью комбинированной терапии перед лечением с помощью плазмоклеточной терапии. В некоторых способах пациент демонстрирует улучшение гематологического ответа от 1 дня до 28 дней после лечения с помощью комбинированной терапии перед лечением с помощью плазмоклеточной терапии, например, через 7 дней, 14 дней, 21 день или 28 дней после лечения с помощью комбинированной терапии.

В некоторых способах, раскрытых в данном документе, способ включает в себя способ улучшения функции сердца у пациента с AL, не отвечающего на лечение NEOD001, включающий добавление к лечению пациента эффективной схемы введения дозы антитела против CD38.

В некоторых способах отсутствие ответа у пациента на лечение NEOD001 определяют по уровням NT-проBNP у пациента в течение некоторого периода после лечения NEOD001, большим или равным уровням NT-проBNP у пациента перед лечением NEOD001.

В некоторых способах уровни NT-про-BNP больше уровней NT-проBNP перед лечением NEOD001.

В некоторых способах период после лечения NEOD001 составляет по меньшей мере два месяца.

В некоторых способах пациент получает по меньшей мере две дозы NEOD001 перед получением антитела против CD38.

В некоторых способах пациент получает по меньшей мере три дозы NEOD001 перед получением антитела против CD38.

В некоторых способах антитело против CD38 вводят после увеличения у пациента NT-проBNP более приблизительно 6000 пг/мл.

В некоторых способах антитело против CD38 вводят после увеличения у пациента NT-проBNP более приблизительно 12000 пг/мл.

В некоторых способах антитело против CD38 вводят после по меньшей мере приблизительно 100% увеличения уровней NT-проBNP. В некоторых способах антитело против CD38 вводят после по меньшей мере приблизительно 200% увеличения уровней NT-проBNP. В некоторых способах антитело против CD38 вводят после по меньшей мере приблизительно 300% увеличения уровней NT-проBNP.

В некоторых способах пациент с AL ранее получал NEOD001 и CyBorD.

В некоторых способах антителом против CD38 является даратумумаб или изатуксимаб. В одном способе антителом против CD38 является даратумумаб.

В некоторых способах даратумумаб вводят пациенту по 16 мг/кг каждые 28 дней.

В некоторых способах NEOD001 вводят пациенту по 24 мг/кг каждые 28 дней.

В некоторых способах продолжительность лечения антителом против CD38 является эффективной для уменьшения уровней NT-проBNP у пациентов по меньшей мере до уровней перед получением лечения NEOD001. В некоторых способах продолжительность является эффективной для уменьшения уровней NT-проBNP у пациентов ниже уровней перед получением лечения NEOD001.

В некоторых способах лечение включает в себя по меньшей мере одну дозу антитела против CD38. В некоторых способах лечение включают по меньшей мере две дозы антитела против CD38. В некоторых способах лечение включает в себя по меньшей мере три дозы антитела против CD38. В некоторых способах продолжительность составляет по меньшей мере девять месяцев. В некоторых способах продолжительность лечения составляет по меньшей мере двенадцать месяцев.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 показан кардиологический ответ на пример терапии двойным антителом согласно раскрытию, которая включает в себя NEOD001 и даратумумаб.

На фиг. 2А и 2В показано наложение двух кривых, основанных на ответе NT-проBNP (фиг. 2А) и постепенном улучшении легкой цепи лямбда (фиг. 2В) после примера терапии двойным антителом согласно раскрытию, которая включает в себя NEOD001 и даратумумаб.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

В раскрытии представлены способы лечения пациентов с AL-амилоидозом, включающие введение таким пациентам антитела, которое специфично связывается с амилоидной легкой цепью в комбинации с антителом, которое специфично связывается с CD38.

I. Определения.

Термин "антитело" включает интактные антитела и их антигенсвязывающие фрагменты. Обычно фрагменты конкурируют с интактным антителом, из которого они были получены, за специфичное связывание с мишенью, включая отдельные тяжелые цепи, легкие цепи, Fab, Fab', F(ab')₂, F(ab)₂, Dabs, нанотела и Fv. Фрагменты могут быть получены методами рекомбинантной ДНК или путем ферментативного или химического разделения интактных иммуноглобулинов. Термин "антитело" также включает биспецифичное антитело и/или гуманизованное антитело. Термин "антитело против амилоидных легких цепей" включает антитела, которые специфично связываются с неопептидом, открытым в неправильно сложенных легких цепях, и обсуждается более подробно ниже. Термин "антитело против CD38" включает антитела, которые связывают антиген CD38, экспрессируемый на плазматических клетках и других лимфоидных иммунных клетках и обсуждается более подробно ниже.

Термин "гуманизованный иммуноглобулин" или "гуманизованное антитело" относится к иммуноглобулину или антителу, которое содержит по меньшей мере одну гуманизованную цепь иммуноглобулина или антитела (то есть по меньшей мере одну гуманизованную легкую или тяжелую цепь). Термин "гуманизованная цепь иммуноглобулина" или "гуманизованная цепь антитела" (то есть "гуманизованная легкая цепь иммуноглобулина" или "гуманизованная тяжелая цепь иммуноглобулина") относится к цепи иммуноглобулина или антитела (то есть легкой или тяжелой цепи, соответственно), имеющей вариабельную область, которая содержит вариабельную каркасную область по существу из человеческого иммуноглобулина или антитела и определяющие комплементарность области (CDR) (например, по меньшей мере одну CDR, предпочтительно две CDR, более предпочтительно три CDR) по существу из нечеловеческого иммуноглобулина или антитела и дополнительно содержит константные области (например, по меньшей мере одну константную область или ее часть в случае легкой цепи и предпочтительно три константных области в случае тяжелой цепи). Термин "гуманизованная вариабельная область" (например, "гуманизованная вариабельная область легкой цепи" или "гуманизованная вариабельная область тяжелой цепи") относится к вариабельной области, которая содержит вариабельную каркасную область по существу из человеческого иммуноглобулина или антитела и определяющие комплементарность области (CDR) по существу из нечеловеческого иммуноглобулина или антитела.

Фраза "по существу из человеческого иммуноглобулина или антитела" означает, что при выравнивании с аминокислотной последовательностью иммуноглобулина или антитела человека с целью сравнения область имеет по меньшей мере 80-90%, предпочтительно 90-95%, более предпочтительно 95-99% идентичность (то есть идентичность локальной последовательности) с последовательностью каркасной или константной области человека, допуская, например, консервативные замены, замены консенсусной последовательности, замены зародышевой области, обратные мутации и тому подобное. Введение консервативных замен, замен консенсусной последовательности, замен зародышевой области, обратных мутаций и тому подобное, часто называют "оптимизацией" гуманизованного антитела или цепи. Фраза "по существу из нечеловеческого иммуноглобулина или антитела" или "по существу нечеловеческого" означает наличие последовательности иммуноглобулина или антитела по меньшей мере на 80-95%, предпочтительно на 90-95%, более предпочтительно на 96%, 97%, 98% или 99% идентичного последовательности нечеловеческого организма, например, не являющегося человеком млекопитающего.

Соответственно, все области или остатки гуманизованного иммуноглобулина или антитела, или цепи гуманизованного иммуноглобулина или антитела, возможно за исключением CDR по существу идентичны соответствующим областям или остаткам одной или нескольких нативных последовательностей иммуноглобулина человека. Термин "соответствующая область" или "соответствующий остаток" относится к области или остатку во второй аминокислотной или нуклеотидной последовательности который занимает то же (то есть эквивалентное) положение, что и область или остаток в первой аминокислотной или нуклеотидной последовательности, когда первая и вторая последовательности оптимально выровнены с целью сравнения.

II. Способы лечения и подлежащие лечению субъекты.

В настоящем документе представлены способы лечения пациента-человека, у которого проявились симптомы или диагностирован AL-амилоидоз с дисфункцией сердца, включающие применение для пациента схемы с любыми антителами против амилоидных легких цепей, описанными в данном документе, в комбинации с любыми антителами против CD38, описанными в данном документе, эффективные для достижения положительных гематологических и/или кардиологических ответов у пациентов. Некоторые такие пациенты могут иметь другую системную дисфункцию органов, связанную с AL-амилоидозом, включая дисфункцию почки, печени, периферической нервной системы, желудочно-кишечного тракта, вегетативной нервной системы, легкого и/или мягкой ткани или лимфатической системы.

Пациенты, подлежащие лечению, также включают тех пациентов с AL-амилоидозом, которые получали, в настоящее время получают или будут позже получать альтернативную терапию для лечения AL-амилоидоза или связанного с ним состояния, такого как, воспалительные заболевания, хронические микробные инфекции, злокачественные новообразования, наследственные воспалительные заболевания и лимфопролиферативные нарушения. Например, пациенты также могут получать или получали одно

или несколько терапевтических средств, указанных в данном документе в отношении комбинированных методов лечения. Например, пациенты, страдающие AL-амилоидозом также могут получать или получали или могут позже получать бортезомиб, иксазомиб, венетоклакс, мелфалан, талидомид, леналидомид, преднизон, дексаметазон, циклофосфамид, помалидомид, карфилзомиб, доксорубин, доксициклин, аутологичный трансплантат или их комбинации. Для тех пациентов, которые ранее применяли альтернативные методы лечения для лечения амилоидоза, такие методы лечения могут быть успешными или неуспешными с учетом соответствующих клинических мер и, вероятно, не улучшали состояние здоровья. Дополнительные примеры таких предыдущих методов лечения включают (1) только даратумумаб, (2) СуVorD, который представляет собой комбинированную терапию, содержащую циклофосфамид, бортезомиб и дексаметазон, (3) BMDex, который представляет собой комбинацию бортезомиба, мелфалана и дексаметазона, (4) MDex, который представляет собой комбинацию мелфалана и дексаметазона, (5) LDex, который представляет собой комбинацию леналидомида и дексаметазона, (6) CLD, который представляет собой комбинацию циклофосфамида, леналидомида и дексаметазона, (7) PomDex, который представляет собой комбинацию помалидомида и дексаметазона, (8) CRd, который представляет собой комбинацию леналидомида, циклофосфамида и дексаметазона, и (9) изатуксимаб. В результате такого лечения такие пациенты могут испытывать или не испытывать кардиологические и/или почечные улучшения.

Улучшения гематологического ответа можно установить, наблюдая больший VGPR (очень хороший частичный ответ). Для вывода об VGPR должно быть в наличии одно или несколько из следующего: (i) M-белок сыворотки и/или мочи, обнаруживаемый посредством иммунофиксации, но не электрофореза; и (ii) $\geq 90\%$ уменьшение уровня M-белка в сыворотке и/или M-белка в моче < 100 мг/24 часа, если они не поддаются измерению, то разница между уровнями вовлеченных и не вовлеченных свободных легких цепей уменьшается на $\geq 90\%$, при условии, что анализ свободных легких цепей в сыворотке показывает уровень вовлечения > 10 мг/дл, а соотношение свободных легких цепей в сыворотке является ненормальным). Пациент, получавший лечение в виде комбинированной терапии, раскрытой в данном документе, может иметь улучшение VGPR более 80%, например, по меньшей мере 85%, 88% или более 88%. Пациент может достичь наибольшего улучшения гематологического ответа менее, чем через 75 дней, например, менее, чем через 60 дней, менее, чем через 45 дней, через 33 дня или менее, чем через 33 дня.

Улучшение кардиологического ответа можно установить по уменьшению уровней NT-proBNP (N-терминальный натрийуретический пептид pro b-типа) (Bay et al., 2003, NT-proBNP: a new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function, Heart, v. 89(2): p150-154) и/или уменьшению функциональной классификации согласно NYHA (New York Heart Association) сердечной недостаточности (Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994:253-256). Пациент, получавший лечение в виде комбинированной терапии, раскрытой в данном документе, может иметь уменьшение NT-proBNP более 50% по сравнению с исходным уровнем, например, более 55%, более 65%, 74% или более 74%.

Подходящие антитела, составы и схемы лечения для способов и вариантов применения, раскрытых в данном документе, обсуждаются более подробно ниже.

III. Антитела.

Способы согласно раскрытию включают введение пациенту с AL-амилоидозом антитела против амилоидных легких цепей и антитела против CD38.

Антителом против амилоидных легких цепей является антитело, которое специфично связывается с легкой цепью иммуноглобулина. Примеры включают антитела, которые конкурируют с 11-1F4 (также известным как CAEL-101) за связывание с легкой цепью иммуноглобулина, и антитела, которые конкурируют с 2A4 (учетный номер ATCC 9662) или 7D8 (учетный номер ATCC PTA-9468) за связывание с амилоидным A пептидом человека или иммуноглобулином с легкой цепью каппа человека или лямбда человека или специфично связываются с тем же эпитопом, или конкурируют за связывание с иммуноглобулином с легкой цепью каппа человека или лямбда человека с 11-1F4 (патент США № 8105594), 2A4 или 7D8 (патент США № 7928203). В некоторых способах антитело является гуманизированным вариантом 2A4. В некоторых способах антитело содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую три определяющих комплементарность области, приведенных в SEQ ID NO: 3, 4 и 5, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую три определяющих комплементарность области, приведенных в SEQ ID NO: 6, 7 и 8. В некоторых способах вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 1. В некоторых способах вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 2. В некоторых способах вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 1, а вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 2. В некоторых способах антитело содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую три определяющих комплементарность области, приведенных в SEQ ID NO: 9, 4 и 5, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую три определяющих комплементарность области, приведенных в SEQ ID NO: 6, 7 и 8.

В других способах антитело содержит переменные области легкой цепи и тяжелой цепи мышино-го, химерного или гуманизированного антитела 2A4 или мышино-го, химерного или гуманизированного антитела 7D8, как описано в патенте США № 7928203 и международной публикации PCT № WO 2009/086539, каждый из этих документов полностью включен в данный документ посредством ссылки, а последовательности переменных областей легкой цепи и тяжелой цепи, описанные в указанном патенте и публикации, специально включены в настоящий документ посредством ссылки. Некоторые составы для способов, раскрытых в данном документе, описаны в патенте США № 9089529 и международной публикации PCT № WO 2013/063284.

В некоторых способах антитело содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 10, и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в любой из SEQ ID NO: 11-13. Например, антитело может содержать легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 10, и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 12. Антитело может содержать или не содержать лидерные последовательности указанных выше аминокислотных последовательностей легкой цепи и тяжелой цепи. В некоторых способах антителом является биртамимаб (регистрационный номер CAS № 1608108-91-3), также известный как NEOD001.

В других способах антителом является фрагмент антитела 2A4 или 7D8, включая его химерный и гуманизированный варианты, такие как фрагмент Fab, фрагмент Fab', фрагмент F(ab')₂, F(ab)₂, Dab, нанотело или Fv.

Антителом против CD38 является антитело, которое специфично связывается с эпитопом CD38 на продуцирующих антитела плазматических клетках и В-клетках и на других лимфоидных иммунных клетках (SEQ ID NO: 40). Некоторые такие антитела связываются в пределах аминокислот 44-206 CD38 (SEQ ID NO: 40), например, в пределах аминокислот 44-66, 82-94, 142-154, 148-164, 158-170 или 192-206. Некоторые антитела против CD38 связываются с областью SKRNIQFSCKNIYR (SEQ ID NO: 41) и областью EKVQTLEAWVINGG (SEQ ID NO: 42) Некоторые такие антитела против CD38 опосредуют комплемент-зависимую цитотоксичность. Антителозависимую клеточную цитотоксичность, антителозависимую фагоцитарную активность и трогоцитоз клетки-мишени CD38+. В некоторых способах антителом против CD38 является даратумумаб (регистрационный номер CAS 945721-28-8). Некоторые иллюстративные антитела против CD38 раскрыты в патенте США № 7829673 (патент '673), патенте США № 8263746 (патент '746) и патенте США № 9249226, которые полностью включены в данный документ посредством ссылки.

Некоторые антитела против CD38 содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 20, 21 и 22, соответственно, (SEQ ID NO: 8, 9 и 10, соответственно, согласно патенту '673) и переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 23, 24 и 25, соответственно, (SEQ ID NO: 3, 4 и 5, соответственно, согласно патенту '673). Некоторые антитела против CD38 содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 26, 27 и 28, соответственно, (SEQ ID NO: 18, 19 и 20, соответственно, согласно патенту '673) и переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 29, 30 и 31, соответственно, (SEQ ID NO: 13, 14 и 15, соответственно, согласно патенту '673).

Некоторые антитела против CD38 содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 32 (SEQ ID NO: 5 согласно патенту '746), и переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 33 (SEQ ID NO: 13 согласно патенту '746). Некоторые антитела против CD38 содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 34 (SEQ ID NO: 6 согласно патенту '746), и переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 35 (SEQ ID NO: 14 согласно патенту '746). Некоторые антитела против CD38 содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 36 (SEQ ID NO: 7 согласно патенту '746), и переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 37 (SEQ ID NO: 15 согласно патенту '746). Некоторые антитела против CD38 содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 38 (SEQ ID NO: 8 согласно патенту '746), и переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотную последовательность, приве-

денную в SEQ ID NO: 39 (SEQ ID NO: 16 согласно патенту '746).

Например, антитело против CD38 может содержать переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14, 15 или 16 (SEQ ID NO: 7, 17, 27 согласно патенту '673, соответственно). Антитело против CD38 может содержать переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 17, 18 или 19 (SEQ ID NO: 2, 12 или 22 согласно патенту '673, соответственно). Подходящие антитела против CD38 могут содержать комбинации переменных областей тяжелой цепи и переменных областей легкой цепи, раскрытые в данном документе. Например, некоторые такие антитела против CD38 имеют аминокислотные последовательности переменных областей тяжелой и легкой цепей, приведенные в (a) SEQ ID NO: 14 и 17, соответственно; (b) SEQ ID NO: 15 и 18, соответственно; или SEQ ID NO: 16 и 19, соответственно.

Альтернативно, антителом против CD38 может быть изатуксимаб или антитело против CD38, раскрытое в WO 2016/187546 или US 2017/0008966, публикации заявки на патент США № 15/160476 (заявки '476). Некоторые антитела против CD38 связываются по меньшей мере с областью SKRNIQFSCKNIYR (SEQ ID NO: 45) и с областью EKVQTLEAWVIHGG (SEQ ID NO: 56). Например, антитело против CD38 может содержать переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотные последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 согласно SEQ ID NO: 47, 48 и 49, соответственно, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотные последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 согласно SEQ ID NO: 50, 51 и 52, соответственно. Некоторые подходящие антитела против CD38 содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 53, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 54. В некоторых способах антитело против CD38 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 55, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 56.

Некоторые антитела против CD38 содержат CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи и CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи из (a) переменной области тяжелой цепи согласно SEQ ID NO: 57 и переменной области легкой цепи согласно SEQ ID NO: 58; (b) переменной области тяжелой цепи согласно SEQ ID NO: 59 и переменной области легкой цепи согласно SEQ ID NO: 60; (c) переменной области тяжелой цепи согласно SEQ ID NO: 61 и переменной области легкой цепи согласно SEQ ID NO: 62; или (d) переменной области тяжелой цепи согласно SEQ ID NO: 63 и переменной области легкой цепи согласно SEQ ID NO: 64. Например, антитело против CD38 может содержать переменную область тяжелой цепи согласно SEQ ID NO: 57 и переменную область легкой цепи согласно SEQ ID NO: 58. В некоторых способах антитело против CD38 содержит переменную область тяжелой цепи согласно SEQ ID NO: 59 и переменную область легкой цепи согласно SEQ ID NO: 60. В качестве другого примера, антитело против CD38 может содержать переменную область тяжелой цепи согласно SEQ ID NO: 61 и переменную область легкой цепи согласно SEQ ID NO: 62. В качестве еще одного примера, антитело против CD38 может содержать переменную область тяжелой цепи согласно SEQ ID NO: 63 и переменную область легкой цепи согласно SEQ ID NO: 64.

В некоторых способах пациенту вводят биртамимаб и даратумумаб. В других способах пациенту вводят биртамимаб и изатуксимаб. Как обсуждается более подробно ниже, антитела можно вводить в виде фармацевтического состава.

IV. Фармацевтические составы и продукты.

В некоторых способах, раскрытых в данном документе, антитело можно вводить пациенту с AL-амилоидозом в виде фармацевтического состава, например, содержащего помимо антитела гистидиновый буфер, трегалозу и полисорбат 20, такого как составы, раскрытые в патенте США № 9884020, который полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых способах антитело против амилоидных легких цепей и антитело против CD38 составляют вместе. В других способах антитело против амилоидных легких цепей и антитело против CD38 получают в виде разных фармацевтических составов. В некоторых таких способах антитело против амилоидных легких цепей получают в виде любых составов, описанных выше, а антитело против CD38 получают в виде другого состава, такого как, например, любой из составов, раскрытых в публикации патента US номер US2017/0121414 или патенте США № 9364542, которые полностью включены в данный документ посредством ссылки.

V. Схемы лечения.

В рамках настоящего изобретения термины "лечить" и "лечение" относятся к облегчению или ослаблению одного или нескольких симптомов или эффектов, связанных с заболеванием, профилактикой, ингибированием или задержкой начала одного или нескольких симптомов или эффектов заболевания, уменьшению тяжести или частоты одного или нескольких симптомов или эффектов заболевания и/или увеличению или движению в сторону нужных конечных результатов, как описано в данном документе.

Нужные конечные результаты лечения, раскрытого в данном документе, меняются в зависимости от амилоидоза и профиля пациента, и могут быть легко определены специалистами в данной области. Нужные конечные результаты включают улучшение состояния здоровья пациента. Обычно нужные ко-

нечные результаты включают в себя измеряемые показатели, такие как уменьшение или клиренс патологических амилоидных фибрилл, снижение или ингибирование агрегации амилоида и/или отложения амилоидных фибрилл и увеличение иммунного ответа на патологические и/или агрегированные амилоидные фибриллы. Нужные конечные результаты также включают ослабление конкретных симптомов амилоидоза. Например, нужные конечные результаты лечения AL-амилоидоза включают снижение частоты или тяжести известных симптомов, включая дисфункцию органов, периферическую и вегетативную нейропатию, синдром запястного канала, макроглоссию, рестриктивную кардиомиопатию, артропатию крупных суставов, иммунную дискразию, миеломы, а также оккультные дискразии. Нужные конечные результаты раскрытых методов лечения обычно являются количественными показателями по сравнению с контрольными или исходными измерениями. В рамках настоящего изобретения относительные термины, такие как "улучшить", "увеличить" или "уменьшить" указывают значения относительно контроля, например, измерение у одного и того же индивидуума до начала лечения, описанного в данном документе, или измерение у контрольного индивидуума или группы. Контрольным индивидуумом является индивидуум, страдающий от того же амилоидоза, что и индивидуум, получающий лечение, приблизительно того же возраста, что и индивидуум, получающий лечение (чтобы гарантировать, что стадии заболевания у получающего лечение индивидуума и контрольного индивидуума являются сопоставимыми), но который не получает лечения с использованием раскрытых составов антител. В этом случае эффективность раскрытых составов антител оценивают по сдвигу или тенденции отклонения от измеряемых показателей в контроле без лечения. Альтернативно, контрольным индивидуумом является здоровый индивидуум, приблизительно того же возраста что и получающий лечение индивидуум. В этом случае эффективность раскрытых составов антител оценивают по сдвигу или тенденции отклонения от измеряемых показателей в здоровом контроле. Изменения или улучшения в ответ на терапию обычно являются статистически значимыми, а значимыми могут считаться описанные значения p менее или равные 0,1, менее 0,05, менее 0,01, менее 0,005 или менее 0,001.

Лечение обычно предполагает прием нескольких доз в течение определенного периода времени. За лечением можно следить путем анализа антител или с использованием скинтиграфию SAP с радиоактивными метками в динамике, если ответ падает, можно назначить бустерную дозу. Кроме того, за ответом пациентов с AL-амилоидозом на лечение можно следить путем оценки кардиомаркеров, таких как NT-proBNP и/или тропин, креатин сыворотки и/или щелочная фосфотаза; путем проведения анализа свободных легких цепей в сыворотке (SFLC), количественных анализов иммуноглобулинов, биопсии, электрофореза белков сыворотки (SPEP), электрофореза белков мочи (UPEP), сыворотки, электрофореза иммунофиксации мочи (IFE) и/или методов визуализации органов. Иллюстративный полный ответ (CR) может быть определен из критериев ответа, включая отрицательный IFE сыворотки и мочи, нормальное соотношение каппа/лямбда κ/λ и/или $<5\%$ плазматических клеток в костном мозге. Иллюстративный очень хороший частичный ответ (VGPR) может быть определен по $dFLC <40$ мг/л. Иллюстративный частичный ответ (PR) может быть определен по снижению $dFLC \geq 50\%$. В почках ответ на лечение может быть определен, например, по уменьшению $\geq 50\%$ (например $>0,5$ г/24 часа) выведения белка с мочой за 24 часа в отсутствие либо уменьшения $eGFR \geq 25\%$, либо увеличения креатина сыворотки $\geq 0,5$ мг/дл. В печени ответ на лечение может быть определен, например, по уменьшению $\geq 50\%$ от изначально повышенного уровня щелочной фосфатазы или по уменьшению ≥ 2 см размера печени при компьютерной томографии или МРТ. В сердце ответ на лечение может быть определен, например, по уменьшению NT-proBNP $>30\%$ и >300 нг/л у пациентов с исходным уровнем NT-proBNP >650 нг/л. В почках ответ на лечение может быть определен, например, по снижению протеинурии $>30\%$ или снижению протеинурии до $<0,5$ г/24 часа в отсутствие прогрессирования почечной недостаточности. Реагирующие на нейропатию пациенты обычно характеризуются увеличением NIS-LL менее чем на 2 пункта по сравнению с исходным уровнем. Улучшение нейропатии (например, улучшение функции нервов) определяют по снижению NIS-LL по сравнению с исходным уровнем.

Состав антител можно вводить внутривенно или подкожно в диапазоне доз от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 30 мг/кг массы тела. Например, дозировки могут составлять приблизительно 0,5 мг/кг массы тела, приблизительно 1,0 мг/кг, приблизительно 1,5 мг/кг, приблизительно 2,0 мг/кг, приблизительно 4,0 мг/кг, приблизительно 5,0 мг/кг, приблизительно 8,0 мг/кг, приблизительно 10 мг/кг, приблизительно 15 мг/кг, приблизительно 16 мг/кг, приблизительно 20 мг/кг, приблизительно 24 мг/кг, приблизительно 25 мг/кг или приблизительно 30 мг/кг массы тела. Для внутривенного введения количество состава антител, достаточное для достижения нужной дозы для отдельного пациента, переносят из одного или нескольких флаконов в один или несколько пакетов для внутривенного раствора, содержащих жидкость (например, физиологический раствор), и вводят пациенту. В некоторых способах пациенту вводят дозу приблизительно 24 мг/кг любых антител против амилоидных легких цепей, раскрытых в данном документе, таких как, например, биртамимаб. В некоторых способах пациенту вводят дозу приблизительно 16 мг/кг любого из антител против CD38, раскрытых в данном документе, таких как, например, даратумумаб.

Антитело обычно вводят несколько раз. Иллюстративные схема лечения предполагает введение

один раз каждые две недели, один раз в месяц или один раз каждые 3-6 месяцев. Например, пациенты могут получать состав антител один раз каждые четыре недели в виде цикла, например, каждые двадцать восемь дней. Частоту получения дозы можно регулировать в зависимости от фармакокинетического профиля состава антител у пациента. Например, период полураспада антител может предусматривать частоту получения дозы каждые две недели.

В некоторых способах фармацевтический состав вводят внутривенно каждые 28 дней с дозой антител против амилоидных легких цепей приблизительно 24 мг/кг. Например, некоторые пациенты могут каждые 28 дней получать внутривенную дозу приблизительно 24 мг/кг любых антител против амилоидных легких цепей, раскрытых в данном документе, таких как, например, биртамимаб. Некоторые такие пациенты получают внутривенную дозу любого из антител против CD38, раскрытых в данном документе, таких как, например, даратумумаб с частотой каждые 28 дней, например, в дозе 16 мг/кг. Некоторые пациенты получают антитело против CD38 раз в неделю. Некоторые пациенты получают антитело против CD38 каждые две недели. Некоторые пациенты получают антитело против CD38 сначала более часто, а с течением времени менее часто. Например, пациент может получать антитело против CD38 раз в неделю в течение некоторого периода времени, затем каждые две недели в течение некоторого периода времени, затем ежемесячно или каждые 28 дней в течение всего периода лечения, одна такая схема введения дозы предусматривает дозы антител против CD38, таких как даратумумаб, раз в неделю в течение восьми недель, с последующим получением дозы каждые две недели в течение четырех месяцев, затем ежемесячное получение дозы в течение всего периода лечения.

Для некоторых таких пациентов состав антител против амилоидных легких цепей, перенесенный в пакет для внутривенного раствора, сперва восстанавливают из лиофилизованного состава до состава, имеющего pH приблизительно 6,5 и содержащего приблизительно 50 мг/мл антител против амилоидных легких цепей, таких как биртамимаб, приблизительно 25 мМ гистидинового буфера, приблизительно 230 мМ трегалозы и приблизительно 0,2 г/л полисорбата 20.

Для некоторых пациентов нужную дозу одного или нескольких из антител против амилоидных легких цепей и/или антител против CD38 можно вводить подкожно без разведения из флакона, содержащего любой из составов, раскрытых в данном документе.

В некоторых способах, раскрытых в данном документе, антитело вводят пациенту по меньшей мере в течение 9 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев или в течение более длительного периода времени.

При проведении комбинированной терапии антителом против амилоидных легких цепей и антителом против CD38 два антитела можно вводить одновременно или последовательно в любом порядке, то есть одно антитело вводят перед введением другого антитела, одновременно с другим антителом или после введения другого антитела. Например, комбинированную терапию можно проводить путем введения первого антитела за (например, 1 минуту, 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель перед), одновременно или после (например, через 1 минуту, 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель после) введения второго антитела. В некоторых способах антитело против амилоидных легких цепей и антитело против CD38 вводят пациенту в тот же день, например, одновременно или последовательно в один день. В некоторых способах два антитела вводят отдельно с интервалом по меньшей мере 24 часа, с интервалом 2 дня, с интервалом 3 дня, с интервалом 4 дня, с интервалом 5 дней, с интервалом 6 дней или с интервалом в неделю. Когда два антитела вводят не одновременно, в некоторых способах первым вводят антитело против CD38, затем антитело против амилоидных легких цепей. В других способах сперва вводят антитело против амилоидных легких цепей, затем антитело против CD38.

Дозировку, частоту и способ введения каждого компонента комбинации можно регулировать независимо. Например, одно терапевтическое средство/терапию можно применять перорально три раза в день, тогда как второе терапевтическое средство/терапию можно применять внутримышечно один раз в день. Комбинированную терапию можно применять в виде эпизодических циклов, которые включают периоды отдыха. Соединения также можно смешивать или составлять вместе иным образом таким образом, чтобы одно введение доставляло оба соединения. В этом случае каждое терапевтическое средство обычно присутствует в количестве 1-95% по массе от общей массы композиции. Альтернативно, состав антител, раскрытых в данном документе, и второе терапевтическое средство можно готовить отдельно и с индивидуальной величиной дозировки. Комбинации лекарственных средств для лечения могут быть предоставлены в виде компонентов фармацевтической упаковки.

В некоторых комбинациях для применения в лечении AL-амилоидоза, перед получением лечения либо NEOD001, либо даратумумабом пациент не получал лечения. Например, пациент ранее получал любое лечение от AL-амилоидоза, даже стандартное лечение.

В некоторых способах, раскрытых в данном документе, перед лечением плазмоклеточной дискразии пациента лечат либо антителом против амилоидных легких цепей, либо антителом против CD38. Плазмоклеточные дискразии (PCD; также называемые плазмоклеточные нарушения или плазмоклеточные пролиферативные заболевания) представляют собой спектр прогрессивно более тяжелых монокло-

нальных гаммопатий, в которых клон или несколько клонов плазматических клеток избыточно продуцируют и секретируют в кровь поток иммуноглобулина или его фрагментов. PCD могут включать, но без ограничения, моноклональную гаммапатию неясного генезиса (MGUS), бессимптомную миелому, множественную миелому, РС лейкоз, плазмцитому. В некоторых таких способах пациенты сперва получают лечение антителом против амилоидных легких цепей и антителом против CD38 для стабилизации или улучшения здоровья пациента (например, функции сердца пациента) перед лечением с помощью плазмноклеточной терапии, такой как одно или несколько из иксазомиба, венетоклакса, мелфалана, преднизона, дексаметазона, бортезомиба, карфилзомиба, циклофосфамида, талидомида, помалидомида, леналидомида, доксорубина, доксициклина или антитела против CD38. Лечение плазмноклеточной терапии может включать в себя антитело против CD38, предполагая, что лечение плазмноклеточной терапии происходит после комбинированного лечения антителом против амилоидных легких цепей и антителом против CD38. В одном таком способе раскрытия за лечением комбинацией антитела против амилоидных легких цепей и антитела против CD38 следует лечение плазмноклеточной дискразии, причем лечением дискразии является антитело против CD38, или лечением дискразии является бортезомиб.

Предварительное лечение антителом против амилоидных легких цепей и антителом против CD38 усиливает или может усилить способность пациента переносить побочные эффекты последующей плазмноклеточной терапии. Предварительное лечение может также снизить уровень риска непереносимости плазмноклеточной терапии и риска, связанного с лечением осложнений. В некоторых способах комбинированное лечение антителом против CD38 и антителом против амилоидных легких цепей проводят профилактически до развития AL-амилоидоза.

В таких способах порядок введения и схема введения дозы антитела против амилоидных легких цепей и антитела против CD38 может соответствовать описанному в данном документе. Например, пациент может получать лечение комбинацией антитела против амилоидных легких цепей и антитела против CD38 для улучшения здоровья пациента, как описано в данном документе. Например, улучшением может быть уменьшение NT-проBNP перед применением плазмноклеточной терапии, такой как, например, бортезомиб. Например, пациент, получавший лечение в виде комбинированной терапии, раскрытой в данном документе, может иметь уменьшение NT-проBNP по сравнению с исходным уровнем более 50%, например, более 55%, более 65%, 74% или более 74%, перед лечением с помощью плазмноклеточной терапии. Другие меры улучшения здоровья пациента описаны в данном документе, например, с помощью измерения других кардиомаркеров (тропина, креатина сыворотки и/или щелочной фосфатазы и с помощью проведения анализа свободных легких цепей в сыворотке (SFLC), количественных анализов иммуноглобулинов, биопсии, электрофореза белков сыворотки (SPEP), электрофореза белков мочи (UPEP), сыворотки, электрофореза иммунофиксации мочи (IFE) и/или методов визуализации органов. Другие меры улучшения также включают стабилизацию или улучшение функционального состояния пациента, измеренного с помощью оценки состояния по шкале Карновского или показателя состояния по шкале ECOG или эквивалентного инструмента функциональной оценки, улучшение непреднамеренной потери веса пациента, плохой выносливости, слабости, медленной походки и низкой физической активности и/или улучшение инструментальной деятельности пациента в повседневной жизни.

Соответственно, некоторые из способов, раскрытых в данном документе, относятся к способам лечения плазмноклеточной дискразии у пациента, в которых пациент сперва получает комбинированную терапию антителом против амилоидных легких цепей и антителом против CD38 перед получением плазмноклеточной терапии, различные проявления PCD могут требовать различных схем лечения, методы лечения PCD могут включать использование гемопоэтических трансплантатов стволовых клеток (HSCT) и/или химиотерапевтических средства. В некоторых способах плазмноклеточной терапией является одно или несколько из иксазомиба, венетоклакса, мелфалана, преднизона, дексаметазона, бортезомиба, карфилзомиба, циклофосфамида, талидомида, помалидомида, леналидомида, доксорубина и доксициклина. В некоторых способах плазмноклеточной терапией является бортезомиб.

В некоторых таких способах перед лечением с помощью плазмноклеточной терапии пациенты сперва получают лечение в виде комбинированной терапии антителом против амилоидных легких цепей и антителом против CD38 для стабилизации или улучшения здоровья пациента (например, функции сердца пациента). Улучшение здоровья пациента можно определить, например, путем определения у пациента уменьшения NT-проBNP по сравнению с исходным уровнем более 50%. В частности, улучшение здоровья пациента может проявляться в виде уменьшения NT-проBNP более 55%, более 65%, 74% или более 74% по сравнению с исходным уровнем. Улучшение здоровья пациента может повысить способность пациента переносить побочные эффекты последующей плазмноклеточной терапии. В таких способах порядок введения и схема введения дозы при комбинированной терапии антителом против амилоидных легких цепей и антителом против CD38 могут соответствовать описанному в данном документе. Например, пациент может получать лечение комбинацией антитела против амилоидных легких цепей и антитела против CD38 для достижения уменьшения NT-проBNP по меньшей мере на 55% перед применением плазмноклеточной терапии, такой как, например, бортезомиб.

Комбинированная терапия антителами, как описано в данном документе, может быть совмещена с плазмноклеточной терапией, чтобы сохранить улучшение здоровья пациента, которое было получено пе-

ред плазмоклеточной терапией. Альтернативно, комбинированная терапия антителами может быть прекращена непосредственно перед, за несколько дней, недель или месяцев перед плазмоклеточной терапией, если здоровье пациента улучшилось до такой степени, что пациент может более легко переносить побочные эффекты плазмоклеточной терапии. Например, комбинированную терапию можно применять по меньшей мере в течение 9 месяцев или по меньшей мере в течение 12 месяцев с использованием схемы введения дозы, описанной в данном документе, перед плазмоклеточной терапией и прекращать перед или во время комбинированной терапии антителами.

В некоторых способах у пациента происходит улучшение VGPR более чем на 85% после комбинированной терапии. В некоторых способах улучшение VGPR составляет по меньшей мере 88%. В некоторых способах у пациента происходит улучшение гематологического ответа менее, чем через 60 дней после лечения с помощью комбинированной терапии перед лечением с помощью плазмоклеточной терапии. В некоторых способах у пациента происходит улучшение гематологического ответа менее, чем через 45 дней после лечения с помощью комбинированной терапии перед лечением с помощью плазмоклеточной терапии. В некоторых способах у пациента происходит улучшение гематологического ответа от 1 дня до 28 дней после лечения с помощью комбинированной терапии перед лечением с помощью плазмоклеточной терапии, например, через 7 дней, 14 дней, 21 день или 28 дней после лечения с помощью комбинированной терапии.

Антитело против амилоидных легких цепей может соответствовать описанному в данном документе и предусмотренному в последовательностях для антител против амилоидных легких цепей. Аналогично, антитело против CD38 соответствует описанному в данном документе, и может представлять собой, например, даратумумаб. Аналогично, как описано в данном документе, дозировки антител против амилоидных легких цепей могут составлять от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 30 мг/кг, и их можно вводить внутривенно или подкожно с частотой от приблизительно раз в неделю до приблизительно раз в квартал. В одном способе согласно данному документу доза амилоидной легкой цепи составляет приблизительно 24 мг/кг, а антитело вводят внутривенно каждые 28 дней, и оно может представлять собой составы, описанные в данном документе.

В некоторых способах, раскрытых в данном документе, способ включает в себя способ улучшения функции сердца у пациента с AL, не отвечающего на лечение NEOD001, включающий добавление к лечению пациента эффективной схемы введения дозы антитела против CD38. Пациенты, не отвечающие на NEOD001, включают пациентов, которые получают лечение СуVorD (циклофосфамид, бортезомиб, дексаметазон). Ответ у пациента может быть измерен в виде кардиологического ответа, такого как NT-proBNP. Пациенты, у которых отсутствует ответ, включают пациентов без улучшения на NEOD001 (с СуVorD или без него) или пациентов, состояние которых продолжает ухудшаться, как показано на фиг. 1. Например, отсутствие ответа у пациента на лечение NEOD001 может быть определено по уровням NT-proBNP у пациента в течение некоторого периода после лечения NEOD001, превышающим или равным уровням NT-proBNP у пациента перед лечением NEOD001. Например, уровни NT-pro-BNP больше уровней NT-proBNP перед лечением NEOD001.

Схемы введения доз можно менять, и они могут включать в себя период после лечения NEOD001 по меньшей мере два месяца перед введением антитела против CD38. В некоторых случаях пациент может получать по меньшей мере две дозы или три дозы NEOD001 перед получением антитела против CD38. Антитело против CD38 вводят после увеличения NT-pro-BNP более, чем от приблизительно 2000 до приблизительно 15000 пг/мл. Например, увеличение NT-proBNP у пациента может составлять 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000, 10000, 11000, 12000, 13000, 14000 или 15000 пг/мл NT-proBNP. В некоторых способах антитело против CD38 вводят после увеличения у пациента NT-proBNP более приблизительно 12000 пг/мл.

В некоторых способах раскрытия антитело против CD38 вводят после по меньшей мере приблизительно 100% увеличения уровней NT-proBNP. В некоторых способах антитело против CD38 вводят после по меньшей мере приблизительно 200% увеличения уровней NT-proBNP. В некоторых способах антитело против CD38 вводят после по меньшей мере приблизительно 300% увеличения уровней NT-proBNP. Как дополнительно описано в данном документе, антителом против CD38 может быть даратумумаб или изатуксимаб.

В некоторых способах раскрытия даратумумаб вводят пациенту по 16 мг/кг каждые 28 дней. В некоторых способах NEOD001 вводят пациенту по 24 мг/кг каждые 28 дней.

В некоторых способах раскрытия продолжительность лечения антителом против CD38 в комбинации с антителом против амилоидных легких цепей является эффективной для уменьшения уровней NT-proBNP у пациентов по меньшей мере до уровней перед лечением с получением антител против амилоидных легких цепей. В некоторых способах продолжительность является эффективной для уменьшения уровней NT-proBNP у пациентов ниже уровней перед лечением с получением антител против амилоидных легких цепей.

В некоторых способах раскрытия пациент получает по меньшей мере одну дозу, по меньшей мере две, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере 5-12 или более 12 доз антитела против CD38. Также, продолжительность лечения может составлять по меньшей мере 3 месяца, по

меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев и может предусматривать несколько доз антитела против CD38.

Примеры

Следующие примеры включены для иллюстрации способов, раскрытых в данном документе. Некоторые аспекты следующих примеров описаны в показателях методов и процедур, обнаруженных или предусмотренных соавторами настоящего изобретения для хорошей работы на практике, раскрытой в данном документе. В свете настоящего раскрытия и общего уровня в данной области специалистам понятно, что следующие примеры предназначены только для иллюстрации, и что можно использовать множество изменений, модификаций и замен без отклонения от объема раскрытия.

Пример 1. Фаза 3 клиническая оценка NEOD001.

Глобальное, многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование NEOD001 3 фазы по сравнению с плацебо было проведено у не получавших лечения пациентов с недавно диагностированным AL-амилоидозом и дисфункцией сердца, причем обе группы исследования получали стандартную медицинскую помощь ("исследование жизненно важных органов"). Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 для получения 24 мг/кг NEOD001 или плацебо посредством внутривенной инфузии каждые 28 дней. Все пациенты получали химиотерапию на основе бортезомиба одновременно с NEOD001 или плацебо. Плацебо вводили в виде мешка с физиологическим раствором объемом 250 мл один раз каждые 28 дней. Дополнительная информация о дизайне клинического исследования доступна на <https://clinicaltrials.gov>.

Пример 2. Оценка пациентов, получавших NEOD001 и даратумумаб.

Девять пациентов с AL-амилоидозом из исследования жизненно важных органов, получавших лечение исследуемым моноклональным антителом NEOD001, также получали лечение даратумумабом по 16 мг/кг с разделением первой дозы на два дня. Пациенты получали лечение даратумумабом раз в неделю в течение восьми недель, затем каждые две недели в течение четырех месяцев, затем каждые 28 дней. Из этих 9 пациентов было 4 мужчины и 5 женщин со средним возрастом 68 лет (диапазон, 52-75 лет) и 261 день с момента постановки диагноза (диапазон, 51-2037 дней). Медианное значение NT-proBNP составляло 3807 пг/мл (1326-13193 пг/мл). Инфузии NEOD001 и даратумумаба были разделены на 2 дня и хорошо переносились без какой-либо неожиданной токсичности. Эти девять пациентов с поражением сердца не ответили на первоначальную терапию со схемой на основе бортезомиба. См. фиг. 1.

Восемьдесят восемь % пациентов достигли >VGPR при даратумумаб+NEOD001 с медианным значением 33 дня, а кардиологические ответы были достигнуты <90 дней. В отличие от этого, пациенты, которые не участвовали в исследовании жизненно важных органов и получали только даратумумаб (n=10) достигли гематологического и кардиологического ответов позже (таблица). В этом исследовании моноклональные антитела, нацеленные на различные амилоидные легкие цепи и CD38, безопасно объединили у пациентов с системным AL-амилоидозом с поражением сердца. Как показано в таблице, высокие показатели гематологического и кардиологического ответов были достигнуты с комбинацией даратумумаба и NEOD001 по сравнению с пациентами, получавшими только даратумумаб.

Характеристики пациентов и результаты

	NEOD001 плюс даратумумаб (n=9)	Даратумумаб (n=10)
Изотип легкой цепи	лямбда (λ): 89% каппа (κ): 11%	лямбда (λ): 70% каппа (κ): 30%
Вовлечение органов	Сердце: 88% Почка: 44%	Сердце: 70% Почка: 80%

Нет предшествующего лечения	1	3
Гематологический ответ (>VGPR)	8/9 (88%)	8/10 (80%)
Среднее время до наилучшего гематологического ответа (дни)	33 (диапазон: 19-161)	75 (диапазон: 22-242)
Медианный уровень NT-proBNP на исходном уровне (пг/мл)	3807 (диапазон: 1326-13193)	960 (диапазон: 369-3134)
Кардиологический ответ	7/8 (88%)	4/6 (67%)
Среднее время до кардиологического ответа (дни)	86	115 дней
Снижение NT-proBNP (медианное значение)	74%	50%

На фиг. 1 показан репрезентативный ответ, измеренный с помощью NT-proBNP у пациентов с прогрессирующим ухудшением поражения сердца AL несмотря на лечение NEOD001 и CyVorD (циклофосфамид, бортезомиб, дексаметазон) с последующим добавлением к терапии даратумумаба. Двойная комбинированная терапия антителами позволила повернуть ухудшение кардиологического ответа.

На фиг. 2A-B показано совмещение двух кривых, показывающее быстрое кардиологическое улучшение, основанное на ответе на NT-proBNP (фиг. 2A) и постепенном улучшении легкой цепи лямбда (фиг. 2B) после терапии двойным антителом. Эта картина является нетипичной для пациентов с AL, испытывающих реакции органов. Обычно реакция органов составляет несколько месяцев от фазы реакции легкой цепи.

Раскрытие каждого патента, заявки на патент и публикации, процитированной в данном документе, полностью включено настоящим в данный документ посредством ссылки. Хотя это раскрытие было раскрыто со ссылкой на конкретные варианты осуществления, специалисты в данной области могут разработать другие варианты осуществления и варианты этого раскрытия без отклонения от истинной сущности и объема раскрытия. Прилагаемая формула изобретения включает все такие варианты осуществления и эквивалентные варианты.

Последовательности

SEQ ID NO: 01 Последовательность гуманизованного антитела, содержащая остатки мыши и человека (вариант 3 вариабельной области легкой цепи гуманизованного 2A4)

DVVMTQSPLSLPVTGPASISCRSSQSLVHSTGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYK
VSNRFSGVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDGVVYYCSQSTHVPFTFGGGTKVEIK

SEQ ID NO: 02 Последовательность гуманизованного антитела, содержащая остатки мыши и человека (вариант 3 вариабельной области тяжелой цепи гуманизованного 2A4)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMYWIRQAPGKGLEWVARIRSK
SNNYAIYYADSVKDRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARPYSDSFAYWGQG
TLVTVSS

SEQ ID NO: 03 2A4 VL CDR1

RSSQSLVHSTGNTYLH

SEQ ID NO: 04 2A4 VL CDR2

KVSNRFS

SEQ ID NO: 05 2A4 VL CDR3

SQSTHVPFT

SEQ ID NO: 06 2A4 VH CDR1

GFTFNTYAMY

SEQ ID NO: 07 2A4 VH CDR2

RIRKSNNYAIYYADSVKD

SEQ ID NO: 08 2A4 VH CDR3

PYSDSFAY

SEQ ID NO: 09 7D8 VL CDR1

RSSLVHSTGNTYLH

SEQ ID NO: 10 Последовательность гуманизованного антитела, содержащая остатки мыши и человека (легкая цепь каппа гуманизованного 2A4)

DVVMTQSPLSLPVTGPASISCRSSQSLVHSTGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYK
VSNRFSGVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDGVVYYCSQSTHVPFTFGGGTKVEIKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYLSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 11 Последовательность гуманизованного антитела, содержащая остатки мыши и человека (вариант 1 тяжелой цепи IgG1 гуманизованного 2A4 (аллотип G1m1))

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMYWIRQAPGKGLEWVARIRSK
SNNYAIYYADSVKDRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARPYSDSFAYWGQG
TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP
APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ

VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY
SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 12 Последовательность гуманизированного антитела, содержащая
остатки мыши и человека (вариант 2 тяжелой цепи IgG1 гуманизированного 2A4 (аллотип
G1m3))

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMYWIRQAPGKGLEWVARIRSK
SNNYAIYYADSVKDRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARPYSDSFAYWGQG
TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCP
APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVSVLTVLHQQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 13 Последовательность гуманизированного антитела, содержащая
остатки мыши и человека (тяжелая цепь IgG2 гуманизированного 2A4)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMYWIRQAPGKGLEWVARIRSK
SNNYAIYYADSVKDRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARPYSDSFAYWGQG
TLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPCPPAPP
VAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTL
PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 14 SEQ ID NO: 7 из патента США № 7829673

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSSYAFSWVRQAPGQGLEWMTRVIP
FLGIANSAQKFQGRVTITADKSTSTAYMDLSSLRSEDTAVYYCARDIAALGPFQYWGQ
GTLVTVSSAS

SEQ ID NO: 15 SEQ ID NO: 17 из патента США № 7829673

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFNSFAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGS
GGGTYIYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAKDKILWFGEPVFDYW
GQGTTLVTVSSAS

SEQ ID NO: 16 SEQ ID NO: 27 из патента США № 7829673

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWIGWVRQMPGKGLEWMPIIYPH
DSDARYSPSFQGVTFSAKDSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHVGWGSRYWYFDL
WGRGTLVTVSS

SEQ ID NO: 17 SEQ ID NO: 2 из патента США № 7829673

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQS
GVPSRFSGSGSDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPRTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 18 SEQ ID NO: 12 из патента США № 7829673

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRA

TGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 19 SEQ ID NO: 22 из патента США № 7829673

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPGLLIYDASNRA

SGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGGGTKVEIK

SEQ ID NO: 20 SEQ ID NO: 8 из патента США № 7829673

SYAFS

SEQ ID NO: 21 SEQ ID NO: 9 из патента США № 7829673

RVIPFLGIANSAQKFQ

SEQ ID NO: 22 SEQ ID NO: 10 из патента США № 7829673

DDIAALGPFDY

SEQ ID NO: 23 SEQ ID NO: 3 из патента США № 7829673

RASQGISSWLA

SEQ ID NO: 24 SEQ ID NO: 4 из патента США № 7829673

AASSLQS

SEQ ID NO: 25 SEQ ID NO: 5 из патента США № 7829673

QQYNSYPRT

SEQ ID NO: 26 SEQ ID NO: 18 из патента США № 7829673

SFAMS

SEQ ID NO: 27 SEQ ID NO: 19 из патента США № 7829673

AISGSGGGTYADSVKG

SEQ ID NO: 28 SEQ ID NO: 20 из патента США № 7829673

DKILWFGEPVFDY

SEQ ID NO: 29 SEQ ID NO: 13 из патента США № 7829673

RASQSVSSYLA

SEQ ID NO: 30 SEQ ID NO: 14 из патента США № 7829673

DASNRAT

SEQ ID NO: 31 SEQ ID NO: 15 из патента США № 7829673

QQRSNWPPTF

SEQ ID NO: 32 SEQ ID NO: 5 из патента США № 8263746

QVQLVQSGAEVKKPTA3VKVSCASGYTFTSYSINWVRQAPGGLEWMFYIDP

NRGNTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDNAVYYCAREYIYFIHGMLDFW
GQGLVTVSS

SEQ ID NO: 33 SEQ ID NO: 13 из патента США № 8263746

DIVMTQSPSLPVTTPGEPASISCRSSQSLLFIDGNNYLNWYLQKPGQSPQLLIYLG

NRASGVPDFRSGSGSGTDFTLKISRVEAEDGVYYCQQYSSKSATFGQGTKVEIKRT

SEQ ID NO: 34 SEQ ID NO: 6 из патента США № 8263746

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVSNIRS

DGSWTTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDNAVYYCARRYWSKSHASVTD
YWGQGLVTVSS*

SEQ ID NO: 35 SEQ ID NO: 14 из патента США № 8263746

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISAFLNWFYQKPGKAPKLLIYKVSNLQ
SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQAYSGSITFGQGTKVEIKRT

SEQ ID NO: 36 SEQ ID NO: 7 из патента США № 8263746

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVSNIYS
DGSNTFYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNMYRWPFFHYFFD
YWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 37 SEQ ID NO: 15 из патента США № 8263746

DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNKYVSWYQKPGQAPVVVIYGDNNRPS
GIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDADYYCSDSYFVFGGGTKLTVLGQ

SEQ ID NO: 38 SEQ ID NO: 8 из патента США № 8263746

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSNGMSWVRQAPGKGLEWVSNISYL
SSSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARFYGYFNYADVWQG
GTLVTVSS

SEQ ID NO: 39 SEQ ID NO: 16 из патента США № 8263746

DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGHYYASWYQKPGQAPVLVIYRDNRPS
GIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDADYYCQSYDYLDHDFVFGGGTKLTVLGQ

SEQ ID NO: 40 SEQ ID NO: 22 из патента США № 8263746

MANCEFSPVSGDKPCCRLSRRAQLCLGVSILVLILVVVLAVVVPRWRQQWSPG
TTKRFPETVLARCVKYTEIHPMRHVDCQSVWDAFKGAFISKHPCNITEEDYQPLMKLG
TQTPCNKILLWSRIKDLAQFTQVQRDMFTLEDTLGGLADDLTCWGEFNTSKINYQS
CPDWRKDCSNPVSFVWKTVSRRFAEAACDVHVMLNGSRSKIFDKNSTFGSVEVHNL
QPEKVQTLAWVIHGGREDSRDLCQDPTIKELESIIKRNIIQFSCKNIYRDPDKFLQCVKNP
EDSSCTSEI

SEQ ID NO: 41 SKRNIIQFSCKNIYR

SEQ ID NO: 42 EKVQTLAWVIHGG

SEQ ID NO: 43 Последовательность тяжелой цепи DARZALEX®, представленного
на https://www.genome.jp/dbget-bin/www_bget?dr:D10777

EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAVSGFTFN SFAMSWVRQA PGKGLEWVSA
ISGSGGGTYADSVKGRFTI SRDNKNTLY LQMNSLRAED TAVYFCAKDK
ILWFGPEVFD YWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKST SGGTAALGCL
VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLGT
QTYICNVNHK PSNTKVDKRV EPKSCDKTHT CPPCPAPPELLGGPSVFLFPP
KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAIEKT
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG
QPENNYKTP PVLDSGDSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNL
YTQKSLSLSP GK

SEQ ID NO: 44 Последовательность легкой цепи DARZALEX®, представленного на
https://www.genome.jp/dbget-bin/www_bget?dr:D10777

EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQKQP GQAPRLLIYD

ASNRATGIPARFSGSGSGTD FTLTISSELEP EDFAVYYCQQ RSNWPPTFGQ
 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLTLKADYEKHK VYACEVTHQG
 LSSPVTKSFN RGEN

SEQ ID NO: 45 SEQ ID NO: 2 US 2017/0008966SKRNIQFSCCKNIYR

SEQ ID NO: 46 SEQ ID NO: 3 US 2017/0008966

EKVQTLEAWVIHGG

SEQ ID NO: 47 SEQ ID NO: 6 US 2017/0008966

SFAMS

SEQ ID NO: 48 SEQ ID NO: 7 US 2017/0008966

AISGSGGGTTYADSVK

SEQ ID NO: 49 SEQ ID NO: 8 US 2017/0008966

DKILWFGPEVFDY

SEQ ID NO: 50 SEQ ID NO: 9 US 2017/0008966

RASQSVSSYLA

SEQ ID NO: 51 SEQ ID NO: 10 US 2017/0008966

DASNRAT

SEQ ID NO: 52 SEQ ID NO: 11 US 2017/0008966

QQRSNWPPTF

SEQ ID NO: 53 SEQ ID NO: 4 US 2017/0008966

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFNSFAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGS
 GGGTTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYFCAKDKILWFGPEVFDYW
 GQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 54 SEQ ID NO: 5 US 2017/0008966

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRA
 TGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 55 SEQ ID NO: 12 US 2017/0008966

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFNSFAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGS
 GGGTTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYFCAKDKILWFGPEVFDYW
 GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
 VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTC
 PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
 NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
 REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG
 SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKLSLSPGK

SEQ ID NO: 56 SEQ ID NO: 13 US 2017/0008966

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRA
 TGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF
 IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLS
 SSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEN

SEQ ID NO: 57 SEQ ID NO: 14 US 2017/0008966

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAFSWVRQAPGQGLEWMGRVIP
FLGIANSAQKFQGRVTITADKSTSTAYMDLSSLRSEDTAVYYCARDIAALGPFDYWGQ
GTLVTVSSAS

SEQ ID NO: 58 SEQ ID NO: 15 US 2017/0008966

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQS
GVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPRTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 59 SEQ ID NO: 16 US 2017/0008966

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIPPH
DSDARYSPSFQGVTFADKISISTAYLQWSSLKASDTAMYICARHVGWGSRYWYFDL
WGRGTLVTVSS

SEQ ID NO: 60 SEQ ID NO: 17 US 2017/0008966

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRA
TGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 61 SEQ ID NO: 18 US 2017/0008966

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMNWVRQAPGKGLEWVSGISG
DPSNTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLPLVYTGFAFYWG
QGTLVTVSS

SEQ ID NO: 62 SEQ ID NO: 19 US 2017/0008966

DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNLRHYYVYVYQQKPGQAPVLVIYGDSKRPS
GIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQTYTGFA3LVFGGGTKLTVLGQ

SEQ ID NO: 63 SEQ ID NO: 20 US 2017/0008966

QVQLVQSGAEVAKPGTSVKLSCKASGYTFTDYWMQWVKQRPQGLEWIGTIYP
GDGDTGYAQKFQ GKATLTADKSSKTVYMHLSLASEDSA VYYCARGDYYSNSLDYW
GQGTSVTVSS

SEQ ID NO: 64 SEQ ID NO: 21 US 2017/0008966

DIVMTQSHLSMSTSLGDPVSITCKASQDVSTVVAWYQQKPGQSPRRLIYSASYRY
IGVPDRFTGSGAGTDFTFITSSVQAEDLAVYYCQQHYSPPYTFGGGKLEIK

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтический состав, содержащий антитело против амилоидных легких цепей и антитело против CD38, где:

антитело против амилоидных легких цепей: (i) содержит переменную область легкой цепи, содержащую три определяющих комплементарность области, приведенных в SEQ ID NO: 3, 4 и 5, и переменную область тяжелой цепи, содержащую три определяющих комплементарность области, приведенных в SEQ ID NO: 6, 7 и 8; или (ii) представляет собой биртамимаб; и

антитело против CD38:

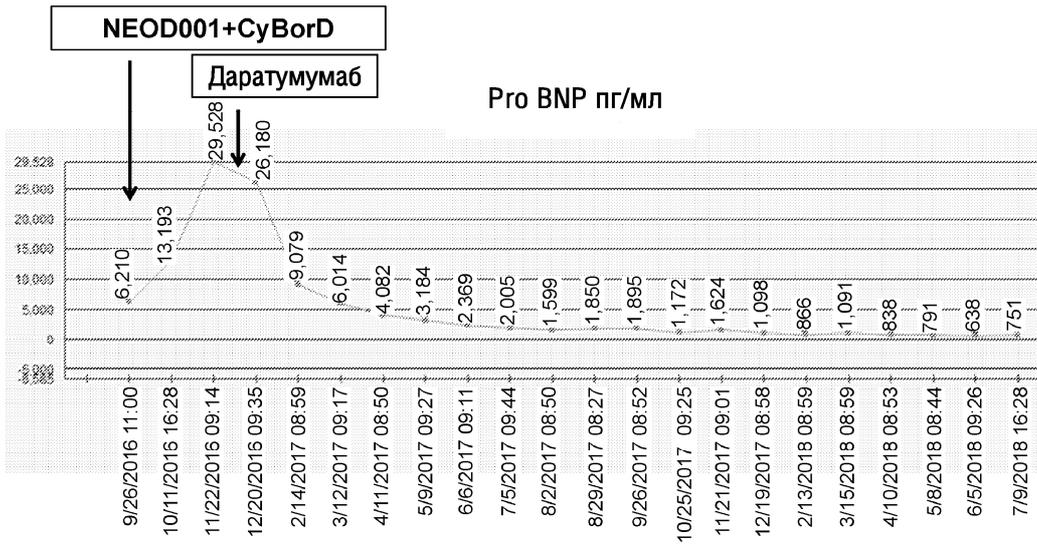
(i) содержит аминокислотные последовательности переменных областей тяжелой и легкой цепей, приведенные в (a) SEQ ID NO: 14 и 17, соответственно; (b) SEQ ID NO: 15 и 18, соответственно; или (c) SEQ ID NO: 16 и 19, соответственно; (d) SEQ ID NO: 43 и 44, соответственно; (e) SEQ ID NO: 53 и 54, соответственно; (f) SEQ ID NO: 57 и 58, соответственно; (g) SEQ ID NO: 59 и 60, соответственно; (h) SEQ ID NO: 61 и 62, соответственно; или (i) SEQ ID NO: 63 и 64, соответственно;

(ii) содержит:

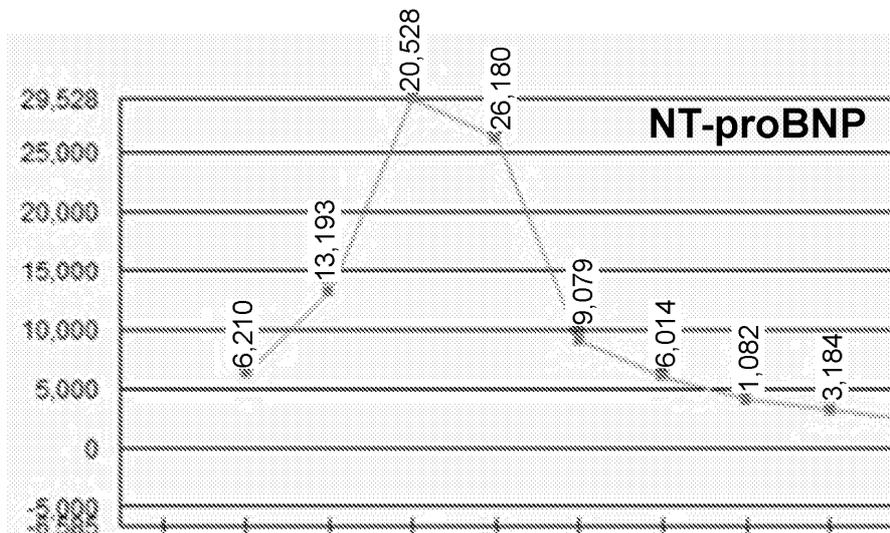
переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 47, 48 и 49, соответственно, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 50, 51 и 52, соответственно;

переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 20, 21 и 22, соответственно, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 23, 24 и 25, соответственно;

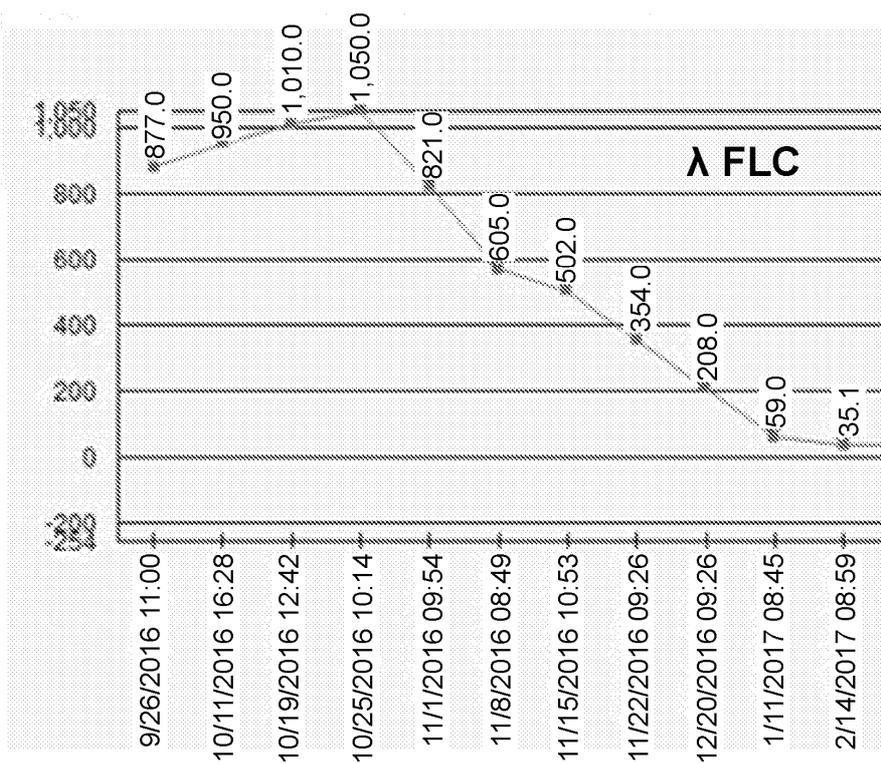
переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, со-



Фиг. 1



Фиг. 2А



Фиг. 2В

