

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.11.13

(21) Номер заявки
202192418

(22) Дата подачи заявки
2020.03.05

(51) Int. Cl. **A61K 39/395** (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
C07K 16/18 (2006.01)

(54) **СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ AL-АМИЛОИДОЗА**

(31) **62/814,252; 62/942,722**

(32) **2019.03.05; 2019.12.02**

(33) **US**

(43) **2021.12.30**

(86) **PCT/IB2020/000186**

(87) **WO 2020/178638 2020.09.10**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ПРОТЕНА БАЙОСАЙЕНСИЗ
ЛИМИТЕД (IE)**

(72) Изобретатель:
**Кинни Джин, Заго Вагнер, Карп
Кэрол, Трипуранени Радхика (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) **WO-A1-2018005967**
ELI MUCHTAR ET AL.: "Clinical trials evaluating potential therapies for light chain (AL) amyloidosis", EXPERT OPINION ON ORPHAN DRUGS, vol. 5, no. 8, 19 June 2017 (2017-06-19), pages 655-663, XP055708284, DOI: 10.1080/21678707.2017.1341834, abstract, page 655, left-hand column, paragraph 1 - page 661, right-hand column, paragraph 2

MERLINI GIAMPAOLO ET AL.: "Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis", NATURE REVIEWS DISEASE PRIMERS, NATURE PUBLISHING GROUP UK, LONDON, vol. 4, no. 1, 25 October 2018 (2018-10-25), pages 1-19, XP036621976, DOI: 10.1038/S41572-018-0034-3 [retrieved on 2018-10-25], abstract, page 1, left-hand

column, paragraph 1 - page 16, right-hand column, paragraph 1

US-A1-2019038745

Kaini Shen ET AL.: "Bortezomib-Based Chemotherapy Reduces Early Mortality and Improves Outcomes in Patients with Ultra-High-Risk Light-Chain Amyloidosis | Blood | American Society of Hematology", Blood, 29 November 2018 (2018-11-29), XP055708183, DOI: 10.1182/blood-2018-99-112407, Retrieved from the Internet: URL:https://ashpublications.org/blood/article/132/Supplement%201/3304/264718/Bortezomib-Based-Chemotherapy-Reduces-Early [retrieved on 2020-06-23], abstract

Morie A. Gertz ET AL.: "Results of the Phase 3 VITAL Study of NEOD001 (Birtamimab) Plus Standard of Care in Patients with Light Chain (AL) Amyloidosis Suggest Survival Benefit for Mayo Stage IV Patients | Blood | American Society of Hematology", Blood (2019), Vol. 134 Suppl. 1, 13 November 2019 (2019-11-13), page 3166, XP055708941, DOI: 10.1182/blood-2019-124482, Retrieved from the Internet: URL:https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/3166/423698/Results-of-the-Phase-3-VITAL-Study-of-NEOD001 [retrieved on 2020-06-25], abstract

VAXMAN IULIANA ET AL.: "New developments in diagnosis, risk assessment and management in systemic amyloidosis", BLOOD REVIEWS, CHURCHILL LIVINGSTONE, AMSTERDAM, NL, vol. 40, 2 November 2019 (2019-11-02), XP086110867, ISSN: 0268-960X, DOI: 10.1016/J.BLRE.2019.100636 [retrieved on 2019-11-02], abstract, page 1, left-hand column, paragraph 1 - page 10, left-hand column, paragraph 5

(57) Изобретение относится к применению антитела, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR тяжелой цепи с SEQ ID NO: 6, 7 и 8, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR легкой цепи с SEQ ID NO: 3, 4 и 5, в получении лекарственного средства для лечения AL-амилоидоза у пациента, для снижения риска смерти у пациента с AL-амилоидозом по меньшей мере на 45% или для увеличения проходимого за 6 мин расстояния (6MWD) у пациента с AL-амилоидозом.

Область техники

Настоящее изобретение относится к техническим областям иммунологии и медицины.

Родственные заявки

По заявке испрашивается приоритет временной заявки на патент США с серийным № 62/814252, поданной 5 марта 2019 г., и временной заявки на патент США с серийным номером 62/942722, поданной 2 декабря 2019 г., каждая из которых полностью включена сюда посредством ссылки.

Ссылка на список последовательностей

Эта заявка содержит список последовательностей, представленный в виде электронного текстового файла с именем "19-467-WO_Sequence-Listing_ST25.txt", имеющего размер в байтах - 22 КБ и созданного 5 марта 2020 г. Содержащаяся в этом электронном файле информация таким образом полностью включена посредством ссылки в соответствии с §1.52(e)(5) раздела 37 Кодекса законов США.

Предпосылки к созданию изобретения

AL-амилоидоз (первичный амилоидоз) включает гематологическое заболевание, вызванное клональными плазматическими клетками, продуцирующими легкие цепи иммуноглобулинов, которые могут неправильно свертываться и вносить свой вклад в заболевание. Сверхпродукция неправильно свернутой легкой цепи плазматическими клетками приводит к отложениям аномального белка AL (амилоида) в тканях и органах индивидуумов с AL-амилоидозом. Клинические признаки AL-амилоидоза включают совокупность симптомов и дисфункцию органов, которая может включать функциональное нарушение сердечной, почечной и печеночной деятельности, поражение желудочно-кишечного тракта, невропатии и макроглоссию. Механизмы, с помощью которых амилоидогенные легкие цепи иммуноглобулинов приводят к дисфункции органов, недостаточно хорошо изучены, однако предполагается, что как отложения амилоида, так и префибриллярные агрегаты могут вносить вклад в цитотоксические эффекты на органы, наблюдаемые у пациентов с AL-амилоидозом. AL-амилоидоз является самостоятельным заболеванием, хотя AL-амилоидоз может одновременно возникать у подгруппы пациентов с множественной миеломой (до 15%) или моноклональной гаммопатией неизвестного значения (MGUS; до 9%).

AL-амилоидоз представляет собой редкое заболевание, частота которого оценивается в 8 случаев на 1000000 человек. Ежегодно в США регистрируют от 1200 до 3200 новых случаев AL-амилоидоза. Две трети пациентов с AL-амилоидозом являются мужчинами, и менее 5% пациентов моложе 40 лет. Как причины, так и происхождение AL-амилоидоза остаются плохо изученными. Исход заболевания для пациентов с AL-амилоидозом можно предсказать на основе системы отнесения к одной из четырех прогностических стадий Майо, описанной в Kumar et al., 2012 (Kumar et al., Revised Prognostic Staging System for Light Chain Amyloidosis Incorporating Cardiac Biomarkers and Serum Free Light Chain Measurements, J Clin Oncol 30:989-995 2012), при этом исход для пациентов со стадией IV является довольно плачевным.

Современное лечение пациентов с AL-амилоидозом направлено на уменьшение или устранение нарушения костного мозга, т.е. плазматических клеток, которые отвечают за продукцию легких цепей, тем самым ограничивая или останавливая продукцию амилоида. Наиболее агрессивные варианты лечения включают трансплантацию стволовых клеток и химиотерапию с использованием высоких доз для тех пациентов, которые могут это переносить. Другие схемы лечения включают комбинации лекарственных средств, часто используемых для лечения гематологических злокачественных новообразований, таких как мелфалан, преднизон, дексаметазон и ингибиторы протеасом, такие как бортезомиб, в попытке снизить продукцию легких цепей. В настоящее время не существует одобренных терапий для AL-амилоидоза, а также терапий, направленных непосредственно на потенциально токсичные формы амилоидогенных белков. Хотя некоторые варианты лечения могут улучшить некоторые из показателей заболеваемости, связанной с AL-амилоидозом, лишь немногие из них, если таковые имеются, как показано, улучшают прогноз у пациентов. Кроме того, пациенты с AL-амилоидозом стадии IV по Майо представляют собой субпопуляцию пациентов с очень высоким бременем заболеваемости и смертности, без одобренного в настоящее время лечения, а численность популяции оценивается в приблизительно 2760 пациентов в США и от 6900 до 10350 пациентов в США и Евросоюзе вместе взятых.

Таким образом, существует неудовлетворенная потребность в терапиях, улучшающих состояние здоровья, в том числе снижающих риска смерти или повышающих качество жизни пациентов с AL-амилоидозом.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к способам лечения некоторых пациентов с AL-амилоидозом.

Изобретение относится к способам лечения пациента с AL-амилоидозом, включающим определение стадии по Майо AL-амилоидоза у пациента и/или проходимость за 6 мин расстояния (6MWD) и фракции выброса (EF) у пациента, или определение стадии по Майо и EF у пациента, отбор пациента для лечения антителом, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоидом А человека или иммуноглобулином, имеющим легкую цепь каппа или лямбда человека, с 2A4 (с номером доступа в ATCC: PTA-9662) или 7D8 (с номером доступа в ATCC: PTA-9468) или конкурирует за связывание с иммуноглобулином, имеющим легкую цепь каппа (κ) или лямбда человека, с 11-1F4 (с номером доступа в ATCC: PTA-105), если у пациента AL-амилоидоз стадии IV по Майо, 6MWD \geq 150 м и EF $>$ 50% на исходном уровне, у па-

циента стадия IV по Майо и EF >50% на исходном уровне, или у пациента стадия IV по Майо, 6MWD \geq 150 м и EF >50% на исходном уровне, и введение эффективной дозы антитела. В некоторых вариантах осуществления у пациента AL-амилоидоз стадии IV по Майо. Некоторые из таких пациентов со стадией IV по Майо демонстрируют EF >50%, а некоторые из таких пациентов также демонстрируют 6MWD \geq 150 м.

Изобретение также относится к способам лечения пациента с AL-амилоидозом, включающим введение эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоидом А человека или иммуноглобулином, имеющим легкую цепь каппа или лямбда человека, с 2A4 (с номером доступа в АТСС: РТА-9662) или 7D8 (с номером доступа в АТСС: РТА-9468) или конкурирует за связывание с иммуноглобулином человека, имеющим легкую цепь к или лямбда, с 11-1F4 (с номером доступа в АТСС: РТА-105), причем у пациента (а) AL-амилоидоз стадии IV по Майо, (b) проходимое за 6 мин расстояние (MWD) \geq 150 м и фракция выброса (EF) >50%, (c) стадия IV по Майо и EF >50%, или (d) стадия IV по Майо и 6MWD \geq 150 м и EF >50%. В некоторых вариантах осуществления пациент страдает AL-амилоидозом стадии IV по Майо. В некоторых вариантах осуществления пациент демонстрирует 6MWD \geq 150 м и EF >50% и некоторые из таких пациентов страдают AL-амилоидозом стадии IV по Майо. В некоторых вариантах осуществления у пациентов со стадией IV по Майо EF >50%.

Изобретение относится к способам лечения пациента с AL-амилоидозом стадии IV по Майо, включающим введение эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоидом А человека или иммуноглобулином, имеющим легкую цепь каппа или лямбда человека, с 2A4 (с номером доступа в АТСС: РТА-9662) или 7D8 (с номером доступа в АТСС: РТА-9468) или конкурирует за связывание с иммуноглобулином, имеющим легкую цепь каппа (κ) или лямбда человека, с 11-1F4 (с номером доступа в АТСС: РТА-105). В некоторых вариантах осуществления способ снижает риск смерти пациента. В некоторых вариантах осуществления способ снижает риск смерти пациента по любым причинам. В некоторых вариантах осуществления способ лечения снижает риск смерти пациента от сердечно-сосудистых заболеваний.

Изобретение относится к способам лечения пациента с AL-амилоидозом стадии IV по Майо, включающим введение эффективной дозы биртамимаба. В некоторых вариантах осуществления способ снижает риск смерти пациента. В некоторых вариантах осуществления способ снижает риск смерти пациента по любым причинам. В некоторых вариантах осуществления способ лечения снижает риск смерти пациента от сердечно-сосудистых заболеваний. В некоторых вариантах осуществления доза составляет от приблизительно 0,5 до приблизительно 30 мг/кг и биртамимаб вводят внутривенно или подкожно с частотой от приблизительно еженедельного до приблизительно ежеквартального введения. В некоторых вариантах осуществления доза составляет приблизительно 24 мг/кг и биртамимаб вводят внутривенно каждые 28 дней.

В некоторых вариантах осуществления, представленных здесь, антитело содержит варируемую область легкой цепи, содержащую три определяющих комплементарность участка из 2A4, 7D8 или 11-1F4, и варируемую область тяжелой цепи, содержащую три определяющих комплементарность участка из 2A4, 7D8 или 11-1F4 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой гуманизированный вариант 2A4. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой гуманизированный или химерный вариант 11-1F4.

В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с тем же эпитопом, что и 2A4, 7D8 или 11-1F4. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят антитело, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоидом А человека или иммуноглобулином, имеющим легкую цепь каппа или лямбда человека, с 2A4 (с номером доступа в АТСС: 9662) или конкурирует за связывание с иммуноглобулином, имеющим легкую цепь к или лямбда, с 11-1F4 (с номером доступа в АТСС: РТА-105). В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с тем же эпитопом, что и 2A4 или 11-1F4. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой гуманизированный вариант 2A4. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой гуманизированный или химерный вариант 11-1F4. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой гуманизированный биспецифический или полиспецифический вариант, содержащий комбинации 11-1F4, 2A4 и/или 7D8.

В некоторых вариантах осуществления, представленных здесь, антитело содержит варируемую область легкой цепи, содержащую три определяющих комплементарность участка, представленных как SEQ ID NO: 3, 4 и 5 или SEQ ID NO: 16, 17 и 18, и варируемую область тяжелой цепи, содержащую три определяющих комплементарность участка, представленных как SEQ ID NO: 6, 7 и 8 или SEQ ID NO: 19, 20 и 21. В некоторых вариантах осуществления варируемая область легкой цепи антитела включает аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 1 или 14. В некоторых вариантах осуществления варируемая область тяжелой цепи антитела включает аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 2 или 15. В некоторых вариантах осуществления варируемая область легкой цепи включает аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 1 или 14, а варируемая область тяжелой цепи включает аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 2 или 15. В некоторых вариантах осуществления, представленных здесь, антите-

ло содержит легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 10, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 11, 12 или 13. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 10, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой биртамимаб.

В некоторых вариантах осуществления, представленных здесь, пациенту впервые поставлен диагноз AL-амилоидоз и его не лечили от него. В некоторых вариантах осуществления пациент ранее получал или одновременно получает лечение с использованием мелфалана, преднизона, дексаметазона, бортезомиба, циклофосамида, леналидомида, доксорубина, доксициклина, даратумумаба, аутологичной трансплантации или их комбинации. В некоторых методах пациент ранее получал или одновременно получает лечение гуманизированным 2A4, 7D8 или 11-1F4 перед получением плазмоцитарной терапии.

Изобретение относится к способам, включающим введение пациенту со стадией IV по Майо эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоидом человека или иммуноглобулином, имеющим легкую цепь каппа или лямбда человека, с 2A4 (с номером доступа в ATCC: 9662) или 7D8 (с номером доступа в ATCC: PTA-9468) или конкурирует за связывание с иммуноглобулином, имеющим легкую цепь каппа, с 11-1F4 (с номером доступа в ATCC: PTA-105), тем самым снижая относительный риск смерти пациента на по меньшей мере приблизительно 35%.

Изобретение относится к способам лечения пациента с AL-амилоидозом, включающим определение того, что у пациента проходимое за 6 мин расстояние (6MWD) ≥ 150 м, а фракция выброса (EF) $> 50\%$, отбор пациента для лечения антителом, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоидом А человека или иммуноглобулином, имеющим легкую цепь каппа или лямбда человека, с антителом 2A4 (с номером доступа в ATCC: PTA-9662) или 7D8 (с номером доступа в ATCC PTA-9468) или конкурирует за связывание с иммуноглобулином, имеющим легкую цепь каппа, с 11-1F4 (с номером доступа в ATCC: PTA-105), и введение эффективной дозы антитела.

Изобретение также относится к способам лечения пациента с AL-амилоидозом, который демонстрирует проходимое за 6 минут расстояние (6MWD), превышающее или равное 150 м, и фракцию выброса (EF), превышающую 50%, включающим введение пациенту эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоидом А человека или иммуноглобулином, имеющим легкую цепь каппа или лямбда человека, с антителом 2A4 (с номером доступа в ATCC: PTA-9662) или 7D8 (с номером доступа в ATCC: PTA-9468) или конкурирует за связывание с иммуноглобулином, имеющим легкую цепь к, с 11-1F4 (с номером доступа в ATCC: PTA-105).

Изобретение также относится к способам увеличения проходимого за 6 мин расстояния (6MWD) у пациента с AL-амилоидозом, включающим введение пациенту эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоидом А человека или иммуноглобулином, имеющим легкую цепь каппа или лямбда человека, с антителом 2A4 (с номером доступа в ATCC: PTA-9662) или 7D8 (с номером доступа в ATCC: PTA-9468) или конкурирует за связывание с иммуноглобулином, имеющим легкую цепь каппа, с 11-1F4 (с номером доступа в ATCC: PTA-105). В некоторых вариантах осуществления пациент страдает AL-амилоидозом стадии IV по Майо. В некоторых вариантах осуществления у пациента EF $> 50\%$. В некоторых вариантах осуществления у пациентов со стадией IV по Майо EF $> 50\%$.

Изобретение также относится к способам снижения риска смерти у пациента с AL-амилоидозом на по меньшей мере 45% по сравнению с контрольными условиями (относительного риска), включающим введение пациенту эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоидом А человека или иммуноглобулином, имеющим легкую цепь каппа или лямбда человека, с антителом 2A4 (с номером доступа в ATCC: PTA-9662) или 7D8 (с номером доступа в ATCC: PTA-9468) или конкурирует за связывание с иммуноглобулином, имеющим легкую цепь каппа, с 11-1F4 (с номером доступа в ATCC: PTA-105), причем пациент страдает AL-амилоидозом стадии IV по Майо и/или демонстрирует проходимое за 6 мин расстояние (6MWD), превышающее или равное 150 м, и фракцию выброса (EF), превышающую 50%, или у него AL-амилоидоз стадии IV по Майо и EF $> 50\%$. В некоторых вариантах осуществления способ снижает риск смерти пациента по любым причинам. В некоторых вариантах осуществления риск смерти по любым причинам снижается по меньшей мере на приблизительно 48,9% по сравнению с контрольными условиями. В некоторых вариантах осуществления риск смерти по любым причинам снижается по меньшей мере на приблизительно 50% по сравнению с контрольными условиями. В некоторых вариантах осуществления риск смерти по любым причинам снижается по меньшей мере на приблизительно 50,2% по сравнению с контрольными условиями. В некоторых вариантах осуществления риск смерти по любым причинам снижается по меньшей мере на приблизительно 60% по сравнению с контрольными условиями. В некоторых вариантах осуществления риск смерти по любым причинам снижается по меньшей мере на приблизительно 70% по сравнению с контрольными условиями. В некоторых вариантах осуществления риск смерти по любым причинам снижается по меньшей мере на приблизительно 75% по сравнению с контрольными условиями. В некоторых вариантах осуществления риск смерти по любым причинам снижается по меньшей мере на приблизительно 79,9% по сравнению с

контрольными условиями. В некоторых вариантах осуществления риск смерти по любым причинам снижается по меньшей мере на 81,5% по сравнению с контрольными условиями. В некоторых вариантах осуществления способ снижает риск смерти пациента от сердечно-сосудистых заболеваний. В некоторых вариантах осуществления риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний снижается по меньшей мере на приблизительно 62,2% по сравнению с контрольными условиями. В некоторых вариантах осуществления риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний снижается по меньшей мере на приблизительно 75% по сравнению с контрольными условиями.

В некоторых вариантах осуществления, представленных здесь, пациент демонстрирует улучшение оценки физических компонентов (PCS), определяемой с помощью краткого обследования в виде анкеты из 36 пунктов (SF-36) или по анкете SF-36v2, после лечения антителом. В некоторых вариантах осуществления через девять месяцев лечения изменение оценки PCS, определяемой с помощью SF-36 или по SF-36v2, у пациента больше на по меньшей мере 5 баллов, чем у другого пациента в тот же момент времени, которому антитело не вводили.

В некоторых вариантах осуществления, представленных здесь, эффективную дозу антитела вводят из фармацевтического состава, содержащего антитело в концентрации в диапазоне от приблизительно 1 до приблизительно 100 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления, представленных здесь, эффективную дозу антитела вводят из фармацевтического состава, содержащего гистидиновый буфер в концентрации в диапазоне от приблизительно 20 до приблизительно 30 мМ, трегалозу в концентрации в диапазоне от приблизительно 210 до приблизительно 250 мМ и полисорбат 20 в концентрации в диапазоне от приблизительно 0,005 до приблизительно 0,05% (в весовом отношении), и состав имеет рН в диапазоне от приблизительно 6 до приблизительно 7. В некоторых вариантах осуществления доза составляет от приблизительно 0,5 до приблизительно 30 мг/кг и антитело вводят внутривенно или подкожно с частотой от приблизительно еженедельного до приблизительно ежеквартального введения. В некоторых вариантах осуществления антитело присутствует в концентрации, составляющей приблизительно 50 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления, представленных здесь, фармацевтический состав содержит гистидиновый буфер в концентрации, составляющей приблизительно 25 мМ, трегалозу в концентрации, составляющей приблизительно 230 мМ, полисорбат 20 в концентрации, составляющей приблизительно 0,2 г/л, а рН равен приблизительно 6,5.

В некоторых вариантах осуществления, представленных здесь, дозу вводят подкожно без разведения из флакона, содержащего состав. В некоторых вариантах осуществления дозу вводят внутривенно после переноса количества состава, необходимого для определенной дозы, из флакона в содержащий жидкость мешок для внутривенного введения.

В некоторых вариантах осуществления, представленных здесь, доза составляет приблизительно 24 мг/кг и антитело вводят внутривенно каждые 28 дней. В некоторых вариантах осуществления, представленных здесь, антитело вводят внутривенно (IV) в дозе=24 мг/кг (доза не должна превышать 2500 мг) один раз каждые 28 дней (\pm 5 дней). В некоторых вариантах осуществления продолжительность лечения составляет по меньшей мере 9 месяцев. В некоторых вариантах осуществления продолжительность лечения составляет по меньшей мере 12 месяцев. В некоторых вариантах осуществления продолжительность является эффективной для достижения или поддержания повышения PCS, определяемой с помощью SF-36, по меньшей мере на приблизительно 3 балла по сравнению с исходным уровнем.

В некоторых вариантах осуществления, представленных здесь, антитело представляет собой Fab, Fab', F(ab')₂, F(ab)₂, Dab, нанотело или Fv.

Изобретение также относится к антителу, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоидом А человека или иммуноглобулином, имеющим легкую цепь каппа или лямбда человека, с антителом 2A4 (с номером доступа в АТСС: РТА-9662) или 7D8 (с номером доступа в АТСС: РТА-9468) или конкурирует за связывание с иммуноглобулином, имеющим легкую цепь каппа, с 11-1F4 (с номером доступа в АТСС: РТА-105), для применения в способе лечения пациента с AL-амилоидозом стадии IV по Майо, пациента, который на исходном уровне демонстрирует проходное за 6 мин расстояние (6MWD), превышающее или равное 150 м, и фракцию выброса (EF), превышающую 50%, пациента со стадией IV по Майо, у которого на исходном уровне EF превышает 50%, или пациента со стадией IV по Майо, у которого 6MWD на исходном уровне превышает или равно 150 м, а EF превышает 50%. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой гуманизированный вариант 2A4. Некоторые такие антитела содержат варибельную область легкой цепи, содержащую три определяющих комплементарность участка, представленных как SEQ ID NO: 3, 4 и 5 или SEQ ID NO: 16, 17 и 18, и варибельную область тяжелой цепи, содержащую три определяющих комплементарность участка, представленных как SEQ ID NO: 6, 7 и 8 или SEQ ID NO: 19, 20 и 21. В некоторых антителах варибельная область легкой цепи включает аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 1 или 14. В некоторых антителах варибельная область тяжелой цепи включает аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 2 или 15. В некоторых антителах варибельная область легкой цепи включает аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 1 или 14, а варибельная область тяжелой цепи включает аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 2 или 15.

Некоторые антители по изобретению составлены в фармацевтический состав, содержащий антители в концентрации в диапазоне от приблизительно 1 до приблизительно 100 мг/мл, гистидиновый буфер в концентрации в диапазоне от приблизительно 20 до приблизительно 30 мМ, трегалозу в концентрации в диапазоне от приблизительно 210 до приблизительно 250 мМ, полисорбат 20 в концентрации в диапазоне от приблизительно 0,005 до приблизительно 0,05% (в весовом отношении) и фармацевтический состав характеризуется рН в диапазоне от приблизительно 6 до приблизительно 7.

Некоторые применения антителя включают дозу от приблизительно 0,5 до приблизительно 30 мг/кг, причем антители вводят внутривенно или подкожно с частотой от приблизительно еженедельного до приблизительно ежеквартального введения. В случае некоторых применений антители присутствуют в концентрации, составляющей приблизительно 50 мг/мл, гистидиновый буфер присутствует в концентрации, составляющей приблизительно 25 мМ, трегалоза присутствует в концентрации, составляющей приблизительно 230 мМ, полисорбат 20 присутствует в концентрации, составляющей приблизительно 0,2 г/л, а рН равен приблизительно 6,5.

Изобретение также относится к способам идентификации пациента, который, вероятно, получит пользу для здоровья от лечения антителом, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоидом А человек или иммуноглобулином, имеющим легкую цепь каппа или лямбда человека, с 2A4 (с номером доступа в ATCC: РТА-9662) или 7D8 (с номером доступа в ATCC: РТА-9468) или конкурирует за связывание с иммуноглобулином, имеющим легкую цепь каппа, с 11-1F4 (с номером доступа в ATCC: РТА-105), включающие определение (а) того, страдает ли пациент AL-амилоидозом стадии I, стадии II, стадии III или стадии IV по Майо, (b) проходимость пациентом за 6 мин расстояния (6MWD) и/или (с) фракции выброса (EF) у пациента и отбор для лечения пациента с (i) AL-амилоидозом стадии IV, (ii) пациента с 6MWD ≥ 150 м и EF > 50%, (iii) AL-амилоидозом стадии IV и 6MWD ≥ 150 м и EF > 50%, или (iv) AL-амилоидозом стадии IV и EF > 50%. В некоторых вариантах осуществления отобранный пациент страдает AL-амилоидозом стадии IV по Майо. В некоторых вариантах осуществления отобранный пациент демонстрирует 6MWD ≥ 150 м и фракцию выброса > 50%. В некоторых вариантах осуществления отобранный пациент страдает AL-амилоидозом стадии IV по Майо, демонстрирует 6MWD ≥ 150 м и фракцию выброса > 50%. Некоторые способы включают, кроме того, внутривенное введение пациенту дозы в диапазоне от приблизительно 0,5 до приблизительно 500 мг/м² химерного или гуманизированного варианта 11-1F4 или дозы в диапазоне от приблизительно 0,5 до приблизительно 30 мг/кг гуманизированного варианта 2A4.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1А-1В показана первичная конечная точка на протяжении 12 месяцев (смертность по любым причинам (общая смертность) или госпитализация по поводу заболеваний сердца на ≥ 91 день) у пациентов с AL-амилоидозом, подвергнутых лечению NEOD001, в сравнение с плацебо у пациентов со стадией I-III по Майо (фиг. 1А) и у пациентов со стадией IV по Майо (фиг. 1В) соответственно.

На фиг. 2А-2В показана смертность по любым причинам (общая смертность) у пациентов с AL-амилоидозом, подвергнутых лечению NEOD001, в сравнение с плацебо у пациентов со стадией I-III по Майо (фиг. 2А) и у пациентов со стадией IV по Майо (фиг. 2В) соответственно.

На фиг. 3А-3В показана смертность от сердечно-сосудистых заболеваний на протяжении 12 месяцев у пациентов с AL-амилоидозом, подвергнутых лечению NEOD001, в сравнение с плацебо у пациентов со стадией I-III по Майо (фиг. 3А) и у пациентов со стадией IV по Майо (фиг. 3В) соответственно.

На фиг. 4А-4В показана смертность по любым причинам (общая смертность) у пациентов с AL-амилоидозом с 6MWD ≥ 150 м и EF > 50% на исходном уровне, подвергнутых лечению NEOD001, в сравнение с плацебо для пациентов со всеми стадиями по Майо (фиг. 4А) и пациентов со стадией IV по Майо (фиг. 4В) соответственно.

На фиг. 5 показана оценка с помощью метода Каплана-Мейера первичной композитной конечной точки - времени до АСМ (смерти по любым причинам) или СН.

На фиг. 6 показана оценка с помощью метода Каплана-Мейера АСМ (смерти по любым причинам) на стадии IV (mITT).

На фиг. 7 показано изменение по сравнению с исходным уровнем оценок PCS, определяемых с помощью SF-36, для субъектов со стадией IV по Майо (mITT). *P < 0,05 и **P < 0,005 с использованием критерия Стьюдента, сравнивающего изменение по сравнению с исходным уровнем между группами лечения. "Усы" = стандартная ошибка среднего (SEM). mITT, модифицированная популяция с "намерением лечиться"; SE, стандартная ошибка; PCS SF-36, сумма физических компонентов, определяемых с помощью анкетирования по Short Form-36; SOC, стандарт медицинской помощи.

Описание

Раскрытие относится к способам лечения некоторых пациентов с AL-амилоидозом, а именно пациентов с AL-амилоидозом стадии IV по Майо, пациентов с проходимым за шесть минут расстоянием (6MWD; иногда его называют расстоянием в тесте с шестиминутной ходьбой (6MWT)) на исходном уровне, превышающим или равным 150 м, и фракцией выброса (EF), превышающей 50%, пациентов со стадией IV по Майо с EF на исходном уровне, превышающей 50%, и пациентов со стадией IV по Майо с

6MWD исходном уровне, превышающим или равным 150 м, и фракцией выброса (EF) исходном уровне, превышающей 50%. Способы включают введение таким пациентам антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоидом А человека или иммуноглобулином, имеющим легкую цепь каппа или лямбда человека, с антителом 2A4 (с номером доступа в ATCC: PTA-9662) или антителом 7D8 (с номером доступа в ATCC: PTA-9468) или которое конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с антителом 11-1F4 (с номером доступа в ATCC: PTA-150). В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой биртамимаб.

I. Определения

Термин "антитело" включает интактные антитела и их антигенсвязывающие фрагменты. Как правило, фрагменты, иммуноглобулином, конкурируют с интактным антителом, из которого они были получены, за специфическое связывание с мишенью. Фрагменты могут быть получены методами рекомбинантной ДНК или ферментативным или химическим разделением интактных иммуноглобулинов. Термин "антитело" также включает биспецифическое или полиспецифическое антитело и/или гуманизованное антитело. Биспецифическое, бифункциональное или многофункциональное антитело представляет собой искусственное гибридное антитело, имеющее две или более различных пар тяжелых/легких цепей и два или более разных сайта связывания (смотрите, например, Songsivilai and Lachmann, Clin. Exp. Immunol., 79:315-321 (1990); Kostelny et al., J. Immunol., 148:1547-53 (1992)).

Термин "цензурирование" относится к ситуации, когда величина измерения или наблюдения известна лишь отчасти. Например, если исследование проводится для определения влияния лекарственного средства на уровень смертности, выживание будет предполагаться в течение периода исследования в отсутствие данных, указывающих на смерть, так что пациенты, которые вышли из исследования, считаются живыми на протяжении всего исследования, независимо от их неизвестного положения (т.е. отношения к живым или мертвым).

Термин "фракция выброса" или "EF" относится к измерению того, сколько крови выбрасывает левый желудочек при каждом сокращении. Фракция выброса, составляющая 50 процентов, означает, что 50 процентов от общего количества крови в левом желудочке выбрасывается с каждым ударом сердца. Фракция выброса используется как показатель сердечной недостаточности. EF нормального сердца, как правило, составляет 50-70 процентов. 41-49 процентов могут считаться пограничными, а EF ниже 40 процентов может свидетельствовать о сердечной недостаточности или кардиомиопатии.

Термин "относительный риск" или "HR" отражает относящуюся к данному моменту вероятность (т.е. степень опасности) события (смерти или прогрессирования) в экспериментальной группе в виде отношения к вероятности в группе сравнения. Если HR равен 1,0, нет явного преимущества ни для одной из групп. Чем ниже значение HR, тем больше снижение риска смерти или прогрессирования для экспериментальной группы лечения в исследовании, которое рассчитывается как 1-HR. Например, HR=0,84 соответствует относительному снижению риска событий на 16% по сравнению с контрольной группой исследования.

Термин "гуманизированный иммуноглобулин" или "гуманизованное антитело" относится к иммуноглобулину или антителу, которые включают по меньшей мере одну гуманизованную цепь иммуноглобулина или антитела (т.е. по меньшей мере одну гуманизованную легкую или тяжелую цепь). Термин "гуманизованная цепь иммуноглобулина" или "гуманизованная цепь антитела" (т.е. "гуманизованная легкая цепь иммуноглобулина" или "гуманизованная тяжелая цепь иммуноглобулина") относится к цепи иммуноглобулина или антитела (т.е. легкой или тяжелой цепи, соответственно), имеющей вариабельную область, которая включает каркасную область вариабельной области, в основном из иммуноглобулина или антитела человека, и определяющие комплементарность участки (CDR) (например, по меньшей мере один CDR, предпочтительно два CDR, более предпочтительно три CDR), в основном из нечеловеческого иммуноглобулина или антитела, и включает, кроме того, константные области (например, по меньшей мере одну константную область или ее часть в случае легкой цепи и предпочтительно три константные 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 включает каркасную область вариабельной области, в основном из иммуноглобулина или антитела человека, и определяющие комплементарность участки (CDR), в основном из нечеловеческого иммуноглобулина или антитела.

Термин "пациенты со стадией IV по Mayo" или "стадия IV" относится к пациентам с болезнью стадии IV в соответствии с системой определения прогностических стадий, установленной клиникой Mayo (Kumar et al., Revised Prognostic Staging System for Light Chain Amyloidosis Incorporating Cardiac Biomarkers and Serum Free Light Chain Measurements, J Clin Oncol 30:989-995 2012), которая включает как сердечные биомаркеры, так и уровень синтеза амилоидогенных легких цепей. В совокупности пациенты с заболеванием стадии I, стадии II или стадии III упоминаются здесь как "пациенты со стадией I-III по Mayo" или "пациенты со стадией I-III". В некоторых вариантах осуществления пациент идентифицируется как страдающий AL-амилоидозом стадии IV, если он соответствует критериям для следующих трех прогностических переменных величин: тропонин-T (сTnT) $\geq 0,025$ нг/мл, N-концевой натрийуретический

пропептид В-типа (NT-ProBNP) ≥ 1800 пг/мл, и разница между вовлеченной (в патологической процесс) и не вовлеченной (в патологической процесс) легкой цепью (FLC-diff или dFLC) ≥ 18 мг/дл). В некоторых вариантах осуществления у пациента может быть подтверждена стадия IV по Майо, что определяется по: (1) NT-proBNP ≥ 1800 пг/мл, (2) тропонину-T $> 0,03$ нг/мл и (3) dFLC ≥ 18 мг/дл.

Термин "р-значение" или "p" относится к числу от 0 до 1, относящемуся к значимости полученных результатов. Небольшое р-значение означает убедительное доказательство ложности нулевой гипотезы (т.е. гипотезы об отсутствии эффекта), например $\leq 0,1$, означает статистическую значимость, при этом $p \leq 0,001$ является статистически высокозначимым (меньше одного из тысячи шансов ошибиться).

Выражение "в основном из иммуноглобулина или антитела человека" означает, что при совмещении с аминокислотной последовательностью иммуноглобулина или антитела человека для целей сравнения область обладает составляющей по меньшей мере 80-90%, предпочтительно 90-95%, более предпочтительно 95-99% идентичностью (т.е. локальной идентичностью последовательности) с последовательностью каркасной области или константной области человека, что позволяет, например, делать консервативные замены, замены в консенсусной последовательности, замены в антителах эмбрионального типа, обратные мутации и т.п. Введение консервативных замен, замен в консенсусной последовательности, замен в антителах эмбрионального типа, обратных мутаций и т.п. часто называют "оптимизацией" гуманизированного антитела или цепи. Выражение "в основном из нечеловеческого иммуноглобулина или антитела" или "в основном нечеловеческого" означает наличие последовательности иммуноглобулина или антитела, идентичной по меньшей мере на 80-95%, предпочтительно 90-95%, более предпочтительно 96%, 97%, 98% или на 99% таковой у не являющегося человеком организма, например, не являющегося человеком млекопитающего.

Соответственно, все области или остатки гуманизированного иммуноглобулина или антитела, или гуманизированной цепи иммуноглобулина или антитела, за исключением, возможно, CDR, по существу идентичны соответствующим областям или остаткам одной или более последовательностей встречающихся в природе иммуноглобулинов человека. Термин "соответствующая область" или "соответствующий остаток" относится к области или остатку во второй аминокислотной или нуклеотидной последовательности, которая(ый) занимает такое же (т.е. эквивалентное) положение, что и область или остаток в первой аминокислотной или нуклеотидной последовательности, когда первая и вторая последовательности оптимально совмещены для целей сравнения.

Выражения "снижение риска" и "риск" относятся к относительному риску, если не указано, что они означают абсолютный риск.

II. Способы лечения и поддающиеся лечению субъекты

Пациентов, поддающихся лечению, можно идентифицировать путем определения стадии по Майо AL-амилоидоза. В качестве альтернативы или в дополнение, пациенты, которые, вероятно, получают пользу для здоровья от лечения, могут быть идентифицированы путем определения 6MWD у пациента и определения фракции выброса у пациента. Пациентами, которые, вероятно, положительно ответят на лечение, являются пациенты с AL-амилоидозом стадии IV, пациенты с 6MWD ≥ 150 м и EF $> 50\%$ на исходном уровне, пациенты с AL-амилоидозом стадии IV по Майо с EF на 50% на исходном уровне и пациенты со стадией IV по Майо с 6MWD ≥ 150 м и EF $> 50\%$ на исходном уровне.

Изобретение относится к способам лечения являющегося человеком пациента, который демонстрирует симптомы AL-амилоидоза стадии IV или у которого диагностировано это заболевание, и/или являющегося человеком пациента, который демонстрирует на исходном уровне 6MWD ≥ 150 м и EF $> 50\%$ на исходном уровне, включающие назначение пациенту схемы введения любых описанных здесь антител или составов антител, эффективных для улучшения состояния здоровья пациента. Некоторые из пациентов страдают AL-амилоидозом стадии IV по Майо, и у являющегося человеком пациента на исходном уровне 6MWD составляет ≥ 150 м, а EF $> 50\%$ на исходном уровне. Некоторые пациенты страдают AL-амилоидозом стадии IV по Майо и демонстрируют EF $> 50\%$ на исходном уровне. Некоторые пациенты страдают системной органной дисфункцией, связанной с AL-амилоидозом, в том числе дисфункцией сердца, почек, печени, периферической нервной системы, желудочно-кишечного тракта, вегетативной нервной системы, легких и/или мягких тканей, или лимфатической системы.

Некоторые способы включают определение исходного уровня тропонина-T, NT-proBNP и относительных уровней вовлеченной (в патологической процесс) и не вовлеченной (в патологической процесс) легкой цепи у пациента, отбор пациента для лечения, если у пациента исходный уровень cTnT $\geq 0,025$ нг/мл или $> 0,03$ нг/мл, NT-ProBNP ≥ 1800 пг/мл (и < 8500 пг/мл) и FLC-diff ≥ 18 мг/дл, и введение эффективной дозы любого из антител, раскрытых здесь. Некоторые способы включают определение 6MWD и EF у пациента на исходном уровне и отбор пациента для лечения, если пациент демонстрирует 6MWD ≥ 150 м и EF $> 50\%$. В некоторых случаях для лечения отбираются пациенты со стадией IV по Майо с 6MWD ≥ 150 м на исходном уровне и EF $> 50\%$ на исходном уровне. Некоторые способы включают определение стадии по Майо и EF у пациента, и в некоторых случаях для лечения отбираются пациенты со стадией IV по Майо с EF $> 50\%$ на исходном уровне.

В некоторых вариантах осуществления пациент не подвергался лечению, что означает, что пациент

ранее не получал никакого лечения от AL-амилоидоза. Пациенты, поддающиеся лечению, также включают тех пациентов, которые получали, в настоящее время получают или будут позже получать альтернативную терапию для лечения AL-амилоидоза или связанного 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 более терапевтических средств, указанных здесь в отношении комбинированных терапий. В качестве примера пациенты, страдающие AL-амилоидозом, также могут получать или получали или могут позже получать бортезомиб, мелфалан, леналидомид, преднизон, дексаметазон, циклофосфамид, помалидомид, карфилзомиб, доксорубин, доксициклин, даратумумаб, аутологичную трансплантацию или их комбинации. Для тех пациентов, которые ранее получали альтернативные терапии для лечения амилоидного заболевания, такие терапии могут быть успешными или могут не быть успешными с учетом соответствующих клинических показателей и, вероятно, не улучшат состояние здоровья. Дополнительные примеры таких терапий включают: (1) CyBoRD, который представляет собой комбинированную терапию, включающую циклофосфамид, бортезомиб и дексаметазон, (2) VMDEX, который представляет собой комбинацию бортезомиба, мелфалана и дексаметазона, (3) MDex, который представляет собой комбинацию мелфалана и дексаметазона, (4) LDex, который представляет собой комбинацию леналидомида и дексаметазона, (5) CLD, который представляет собой комбинацию циклофосфамида, леналидомида и дексаметазона, (6) PomDEX, который представляет собой комбинацию помалидомида и дексаметазона, и (7) CRd, который представляет собой комбинацию леналидомида, циклофосфамида и дексаметазона. Такие пациенты могут демонстрировать или могут не демонстрировать улучшение сердечной и/или почечной деятельности в результате такого лечения.

Улучшение состояния здоровья может быть установлено, когда пациент демонстрирует увеличение проходимого за шесть минут расстояния (м) (6MWD) в качестве показателя эффекта.

Улучшение оценки физических компонентов (PCS), определяемой с помощью краткого обследования в виде анкеты из 36 пунктов (SF-36) или по анкете Short Form 36 (SF-36v2), также может указывать на улучшение состояния здоровья пациента. Например, пациент, подвергнутый лечению антителом в течение по меньшей мере девяти месяцев, с оценкой PCS, определяемой с помощью SF-36 или по SF-36v2, превышающей на по меньшей мере 5 баллов оценку у другого пациента в тот же момент времени, который не получал антитело, достиг улучшения состояния здоровья. В некоторых вариантах осуществления лечение антителом, раскрытым здесь, приводит к повышению PCS, определяемой с помощью SF-36 или по SF36v2, у пациента на по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20, по меньшей мере 21, по меньшей мере 22, по меньшей мере 23, по меньшей мере 24, по меньшей мере 25, по меньшей мере 26, по меньшей мере 27, по меньшей мере 28, по меньшей мере 29, по меньшей мере 30, по меньшей мере 31, по меньшей мере 32, по меньшей мере 33, по меньшей мере 34, по меньшей мере 35, по меньшей мере 36, по меньшей мере 37, по меньшей мере 38, по меньшей мере 39, по меньшей мере 40, по меньшей мере 41, по меньшей мере 42, по меньшей мере 43, по меньшей мере 44, по меньшей мере 45, по меньшей мере 46, по меньшей мере 47, по меньшей мере 48, по меньшей мере 49, по меньшей мере 50, по меньшей мере 51, по меньшей мере 52, по меньшей мере 53, по меньшей мере 54, по меньшей мере 55, по меньшей мере 56, по меньшей мере 57, по меньшей мере 58, по меньшей мере 59, по меньшей мере 60, по меньшей мере 61, по меньшей мере 62, по меньшей мере 63, по меньшей мере 64, по меньшей мере 65, по меньшей мере 66, по меньшей мере 67, по меньшей мере 68, по меньшей мере 69, по меньшей мере 70, по меньшей мере 71, по меньшей мере 72, по меньшей мере 73, по меньшей мере 74, по меньшей мере 75, по меньшей мере 76, по меньшей мере 77, по меньшей мере 78, по меньшей мере 79, по меньшей мере 80, по меньшей мере 81, по меньшей мере 82, по меньшей мере 83, по меньшей мере 84, по меньшей мере 85, по меньшей мере 86, по меньшей мере 87, по меньшей мере 88, по меньшей мере 89, 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. В некоторых вариантах осуществления лечение антителом, раскрытым здесь, приводит к увеличению PCS, определенной с помощью SF-36 или по SF36v2, у пациента на приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9, приблизительно 10, приблизительно 11, приблизительно 12, приблизительно 13, приблизительно 14, приблизительно 15, приблизительно 16, приблизительно 17, приблизительно 18, приблизительно 19, приблизительно 20, приблизительно 21, приблизительно 22, приблизительно 23, приблизительно 24, приблизительно 25, приблизительно 26, приблизительно 27, приблизительно 28, приблизительно 29, приблизительно 30, приблизительно 31, приблизительно 32, приблизительно 33, приблизительно 34, приблизительно 35, приблизительно 36, приблизительно 37, приблизительно 38, приблизительно 39, приблизительно 40, приблизительно 41, приблизительно 42, приблизительно 43, приблизительно 44, приблизительно 45, приблизительно 46, приблизительно 47, приблизительно 48, приблизительно 49, приблизи-

телом, раскрытым здесь, приводит к увеличению 6MWD для пациента на приблизительно 1%, приблизительно 2%, приблизительно 3%, приблизительно 4%, приблизительно 5%, приблизительно 6%, приблизительно 7%, приблизительно 8%, приблизительно 9%, приблизительно 10%, приблизительно 11%, приблизительно 12%, приблизительно 13%, приблизительно 14%, приблизительно 15%, приблизительно 16%, приблизительно 17%, приблизительно 18%, приблизительно 19%, приблизительно 20%, приблизительно 21%, приблизительно 22%, приблизительно 23%, приблизительно 24%, приблизительно 25%, приблизительно 26%, приблизительно 27%, приблизительно 28%, приблизительно 29%, приблизительно 30%, приблизительно 31%, приблизительно 32%, приблизительно 33%, приблизительно 34%, приблизительно 35%, приблизительно 36%, приблизительно 37%, приблизительно 38%, приблизительно 39%, приблизительно 40%, приблизительно 41%, приблизительно 42%, приблизительно 43%, приблизительно 44%, приблизительно 45%, приблизительно 46%, приблизительно 47%, приблизительно 48%, приблизительно 49%, приблизительно 50%, приблизительно 51%, приблизительно 52%, приблизительно 53%, приблизительно 54%, приблизительно 55%, приблизительно 56%, приблизительно 57%, приблизительно 58%, приблизительно 59%, приблизительно 60%, приблизительно 61%, приблизительно 62%, приблизительно 63%, приблизительно 64%, приблизительно 65%, приблизительно 66%, приблизительно 67%, приблизительно 68%, приблизительно 69%, приблизительно 70%, приблизительно 71%, приблизительно 72%, приблизительно 73%, приблизительно 74%, приблизительно 75%, приблизительно 76%, приблизительно 77%, приблизительно 78%, приблизительно 79%, приблизительно 80%, приблизительно 81%, приблизительно 82%, приблизительно 83%, приблизительно 84%, приблизительно 85%, приблизительно 86%, приблизительно 87%, приблизительно 88%, приблизительно 89%, приблизительно 90%, приблизительно 91%, приблизительно 92%, приблизительно 93%, приблизительно 94%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98%, приблизительно 99% или приблизительно 100%.

В некоторых вариантах осуществления лечение антителом, раскрытым здесь, приводит к увеличению продолжительности существования пациента на по меньшей мере 1 месяц, по меньшей мере 2 месяца, по меньшей мере 3 месяца, по меньшей мере 4 месяца, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 7 месяцев, по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 13 месяцев, по меньшей мере 14 месяцев, по меньшей мере 15 месяцев, по меньшей мере 16 месяцев, по меньшей мере 17 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере 19 месяцев, по меньшей мере 20 месяцев, по меньшей мере 21 месяц, по меньшей мере 22 месяца, по меньшей мере 23 месяца или по меньшей мере 24 месяца. В некоторых вариантах осуществления лечение антителом, раскрытым здесь, приводит к увеличению продолжительности существования пациента на приблизительно 1 месяц, приблизительно 2 месяца, приблизительно 3 месяца, приблизительно 4 месяца, приблизительно 5 месяцев, приблизительно 6 месяцев, приблизительно 7 месяцев, приблизительно 8 месяцев, приблизительно 9 месяцев, приблизительно 10 месяцев, приблизительно 11 месяцев, приблизительно 12 месяцев, приблизительно 13 месяцев, приблизительно 14 месяцев, приблизительно 15 месяцев, приблизительно 16 месяцев, приблизительно 17 месяцев, приблизительно 18 месяцев, приблизительно 19 месяцев, приблизительно 20 месяцев, приблизительно 21 месяц, приблизительно 22 месяца, приблизительно 23 месяца приблизительно 24 месяца.

В некоторых вариантах осуществления лечение прекращается для пациента с одним или более из следующих состояний:

- NT-proBNP > 8500 пг/мл или NT-proBNP <1800 пг/мл или >8500 пг/мл;
- Тропонин-Т $\leq 0,03$ нг/мл или <0,025 нг/мл;
- dFLC < 18 мг/дл;
- Абсолютное количество нейтрофилов (ANC) < $1,0 \times 10^9$ /л;
- Количество тромбоцитов < 75×10^9 /л;
- Гемоглобин < 9 г/дл;
- Общий билирубин > 2-кратной (2×) верхней границы нормы (xULN);
- Аспартатаминотрансфераза (AST)/сывороточная глутаминовая щавелевоуксусная трансаминаза (SGOT) > 3xULN;
- Аланинаминотрансфераза (ALT)/сывороточная глутаминовая пировиноградная трансаминаза (SGPT) > 3xULN;
- Щелочная фосфатаза (ALP) > 5xULN;
- Расчетная скорость клубочковой фильтрации (eGFR) < 30 мл/мин/1,73 м², согласно уравнению рабочей группы по исследованию эпидемиологии хронических заболеваний почек (CKD-EPI);
- Систолическое артериальное давление сидя < 90 или > 180 мм рт.ст.;
- Расстояние, проходимое во время 6MWT, составляет < 30 м или > 550 м;
- Подвергается ASCT (аутологичной трансплантации стволовых клеток) или трансплантации органа;
- Инфаркт миокарда, неконтролируемая стенокардия, тяжелые неконтролируемые желудочковые аритмии или электрокардиографические (ЭКГ) признаки острой ишемии;

Тяжелый стеноз клапана (например, аортальный или митральный стеноз с площадью клапана $<1,0 \text{ см}^2$) или тяжелый врожденный порок сердца

ЭКГ-признаки острой ишемии или аномалий активной проводящей системы, за исключением любого из следующего: АВ-блокады (атриовентрикулярной блокады) первой степени, АВ-блокады второй степени типа I (типа I Мобитца/типа Венкебаха), блокады правой или левой ножки пучка Гиса и фибрилляции предсердий с контролируемой частотой сокращений желудочков (неконтролируемая частота сокращений желудочков [>110 ударов в минуту] не допускается [определяется в среднем по трем ударам в отведении II или по трем репрезентативным ударам, если отведение II не является репрезентативным для ЭКГ в целом]);

Периферическая невропатия, оцененная по Общим терминологическим критериям побочных эффектов Национального института рака (NCI-CTCAE) как степень 2 с болью, степень 3 или степень 4;

Активное злокачественное новообразование, за исключением любого из следующего: в достаточной мере пролеченного базальноклеточной карциномы, плоскоклеточного рака или рака шейки матки *in situ*, в достаточной мере пролеченного рака стадии I, в результате чего субъект в настоящее время находится в ремиссии и находился в ремиссии (например, в течение 2 лет), рак предстательной железы низкого риска с оценкой по шкале Глисона <7 и специфическим для предстательной железы антигеном <10 мг/мл, а также любого другого рака, от которого субъект больше не страдает (например, в течение ≥ 2 лет);

Эпилепсия или судорожные приступы, за исключением фебрильных судорог у детей.

Подходящие антитела, составы и схемы лечения для способов и применений, раскрытых здесь, более подробно обсуждаются ниже.

III. Антитела

Способы по настоящему изобретению включают введение пациенту антитела, которое специфически связывается с легкой цепью иммуноглобулина. Примеры включают антитела, которые конкурируют с 11-1F4 за связывание с легкой цепью иммуноглобулина, и антитела, которые конкурируют с 2A4 или 7D8 за связывание с пептидом амилоидом А человека или специфически связываются с тем же эпитопом, что и 11-1F4 (патент США с № 8105594), 2A4 или 7D8 (патенты США с № 7928203). В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой гуманизированный вариант 2A4. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой химерный или гуманизированный вариант 11-1F4, такой как, например, Ch mAb 11-1F4, CAEL-101. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело, раскрытое в US 20190038745A1, US 20200002410A1 и US 10046050. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит варируемую область легкой цепи, содержащую три определяющие комплементарность участка, представленных как SEQ ID NO: 3, 4 и 5, и варируемую область тяжелой цепи, содержащую три определяющих комплементарность участка, представленных как SEQ ID NO: 6, 7 и 8. В некоторых вариантах осуществления варируемая область легкой цепи включает аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления варируемая область тяжелой цепи включает аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 2.

В других способах антитело содержит варируемые 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 с № 7928203 и международной публикации PCT с № WO 2009/086539, каждая из которых полностью включена сюда посредством ссылки, и последовательности варируемых областей легкой цепи и тяжелой цепи, описанные в указанном патенте и публикации, в частности, включены сюда посредством ссылки. Некоторые составы для раскрытых здесь способов описаны в патенте США с № 9089529 и международной публикации PCT с № WO 2013/063284.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 10, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как любая из SEQ ID NO: 11-13. Например, антитело может содержать легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 10, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 12. Антитело может включать или не включать лидерные последовательности указанных выше аминокислотных последовательностей легкой и тяжелой цепи. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой бирамиаб (регистрационный номер CAS 1608108913).

В других способах антитело представляет собой фрагмент антитела 2A4 или 7D8, в том числе их химерные и гуманизированные варианты, такой как Fab-фрагмент, Fab'-фрагмент, $F(ab')_2$ - фрагмент, F(ab)₂, Dab, нанотело или Fv. Как подробнее обсуждается ниже, антитело может вводиться в виде фармацевтического состава.

IV. Фармацевтические составы и продукты

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых здесь, антитело может вводиться пациенту в виде фармацевтического состава, например, содержащего в дополнение к антителу гистидиновый буфер, трегалозу и полисорбат 20. В некоторых таких составах, используемых в способах, описанных выше,

антитело присутствует в концентрации в диапазоне от приблизительно 1 до приблизительно 100 мг/мл; гистидиновый буфер присутствует в концентрации в диапазоне от приблизительно 20 до приблизительно 30 мМ; трегалоза присутствует в концентрации в диапазоне от приблизительно 210 до приблизительно 250 мМ; полисорбат 20 присутствует в концентрации в диапазоне от приблизительно 0,005 до приблизительно 0,05% (в весовом отношении) и рН находится в диапазоне от приблизительно 6 до приблизительно 7. Некоторые подходящие составы для способов, раскрытых здесь, описаны более подробно ниже.

В некоторых составах антитело присутствует в концентрации в диапазоне от приблизительно 5 до приблизительно 100 мг/мл. В некоторых составах антитело присутствует в концентрации в диапазоне от приблизительно 5 до приблизительно 15 мг/мл. В некоторых составах антитело присутствует в концентрации в диапазоне от приблизительно 25 до приблизительно 75 мг/мл. Например, антитело может присутствовать в концентрации, составляющей приблизительно 10 мг/мл, или присутствовать в концентрации, составляющей приблизительно 50 мг/мл. Антитело может присутствовать в стерильной жидкой лекарственной форме от приблизительно 50 мг/флакон до приблизительно 500 мг/флакон или больше. Например, антитело может присутствовать в стерильной жидкой лекарственной форме приблизительно 100 мг/флакон. В другом неограничивающем примере антитело может быть представлено в виде стерильной лиофилизированной лекарственной формы, влагосодержание которой можно восстановить с помощью стерильной жидкости с получением лекарственной формы приблизительно 500 мг/флакон. В другом неограничивающем примере антитело может быть представлено в виде стерильной лиофилизированной лекарственной формы, влагосодержание которой можно восстановить с помощью стерильной жидкости объемом приблизительно 10 мл для получения лекарственной формы приблизительно 50 мг/мл или приблизительно 500 мг/флакон.

Антитела, используемые в раскрытых составах, могут быть соединены с терапевтическим компонентом, таким как цитотоксический агент, радиотерапевтический агент, иммуномодулятор, второе антитело (например, с образованием гетероконъюгатного антитела) или любым другим биологически активным агентом, который способствует или усиливает активности(ь) химерного или гуманизированного антитела 2A4 или химерного или гуманизированного антитела 7D8. Репрезентативные терапевтические компоненты включают агент, который, как известно, применим для лечения, контроля или облегчения амилоидного заболевания или симптомов амилоидного заболевания.

Терапевтические компоненты и/или поддающиеся обнаружению вещества могут быть соединены или конъюгированы непосредственно с мышинным, химерным или гуманизированным антителом 2A4 или мышинным, химерным или гуманизированным антителом 7D8, или опосредованно, через промежуточное соединение (например, линкер), используя известные в данной области техники методы. См., например, Arnon et al., "Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy", in *Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy*, Reisfeld et al. (eds.), pp. 243-56 (Alan R. Liss, Inc. 1985); Hellstrom et al., "Antibodies For Drug Delivery", in *Controlled Drug Delivery (2nd Ed.)*, Robinson et al. (eds.), pp. 623-53 (Marcel Dekker, Inc. 1987); Thorpe, "Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review", in *Monoclonal Antibodies 84: Biological And Clinical Applications*, Pinchera et al. (eds.), pp. 475-506 (1985); "Analysis, Results, And Future Prospective Of The Therapeutic Use Of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy", in *Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy*, Baldwin et al. (eds.), pp. 303-16 (Academic Press 1985), and Thorpe et al., *Immunol. Rev.*, 1982, 62:119-58.

Антитела, используемые в раскрытых составах, также включают модифицированные формы мышинных, химерных или гуманизированных антител 2A4 или мышинных, химерных или гуманизированных антител 7D8, которые имеют увеличенное время полужизни *in vivo* по сравнению с соответствующими немодифицированными антителами. Такие модифицированные формы могут быть получены, например, путем гликозилирования, ацетилирования, пегилирования, фосфорилирования, амидирования, дериватизации с использованием известных защитных/блокирующих групп, протеолитического расщепления, связывания с клеточным лигандом или другим белком и т.д. Например, репрезентативные способы увеличения времени полужизни антител описаны в международной публикации РСТ с № WO 02/060919.

Гистидиновый буфер может присутствовать в некоторых составах в концентрации, составляющей приблизительно 25 мМ. В некоторых составах гистидиновый буфер включает L-гистидин и моногидрат L-гистидина HCl. Например, в некоторых составах L-гистидин присутствует в концентрации в диапазоне от приблизительно 16 до приблизительно 22 мМ, а моногидрат L-гистидина HCl присутствует в концентрации в диапазоне от приблизительно 4 до приблизительно 8 мМ.

В некоторых составах трегалоза присутствует в концентрации от приблизительно 210 до приблизительно 250 мМ, например составляет приблизительно 230 мМ. В некоторых составах используется другой невосстанавливающий сахар, такой как сахароза, маннит или сорбит.

В некоторых составах полисорбат 20 присутствует в концентрации в диапазоне от приблизительно 0,005 до приблизительно 0,05% (в весовом отношении), например 0,005%, 0,01%, 0,015%, 0,02%, 0,025%, 0,03%, 0,035%, 0,04%, 0,045% или 0,05%. Альтернативно, в некоторых составах полисорбат 20 присутствует в концентрации, составляющей приблизительно 0,05 г/л, 0,1 г/л, 0,15 г/л, 0,2 г/л, 0,25 г/л, 0,3 г/л, 0,35 г/л, 0,4 г/л, 0,45 г/л или 0,5 г/л. Некоторые составы включают полисорбат 20 в концентрации, составляющей 0,2 г/л.

Некоторые составы характеризуются рН в диапазоне приблизительно 6-7, например, имеют рН 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9 или 7,0. Некоторые составы имеют рН, равный приблизительно 6,5. Некоторые составы характеризуются осмотической концентрацией раствора, составляющей приблизительно 300 мОсм/кг. В некоторые составы также может быть включен наполнитель.

Как правило, составы являются стерильными, например, что достигается путем стерилизации фильтрованием с использованием 0,2-мкм или 0,22-мкм фильтра. Раскрытые здесь составы также, как правило, стабильны при замораживании и оттаивании.

Необязательно, раскрытые здесь составы могут, кроме того, содержать другие наполнители, такие как сахариды, полиолы и аминокислоты (например, аргинин, лизин и метионин).

Настоящее раскрытие также относится к составам, практически не содержащие поверхностно-активное вещество, неорганические соли, дополнительные сахара и/или другие наполнители, т.е. содержат менее приблизительно 0,0005%, менее 0,0003% или менее 0,0001% таких соединений.

Приводимый в качестве примера состав содержит антитело, содержащее легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 10, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как любая из SEQ ID NO: 11, 12 или 13, которое присутствует в концентрации, составляющей приблизительно 50 мг/мл, гистидиновый буфер, присутствующий в концентрации, составляющей приблизительно 25 мМ, трегалозу, присутствующую в концентрации, составляющей приблизительно 230 мМ, полисорбат 20, присутствующий в концентрации, составляющей приблизительно 0,2 г/л, а его рН равен приблизительно 6,5. Некоторые составы содержат антитело, содержащее легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 10, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 12, которое присутствует в концентрации, составляющей приблизительно 50 мг/мл, гистидиновый буфер, присутствующий в концентрации, составляющей приблизительно 25 мМ, трегалозу, присутствующую в концентрации, составляющей приблизительно 230 мМ, полисорбат 20, присутствующий в концентрации, составляющей приблизительно 0,2 г/л, а их рН равен приблизительно 6,5. Некоторые составы содержат биртамимаб, который присутствует в концентрации, составляющей приблизительно 50 мг/мл, гистидиновый буфер, присутствующий в концентрации, составляющей приблизительно 25 мМ, трегалозу, присутствующую в концентрации, составляющей приблизительно 230 мМ, полисорбат 20, присутствующий в концентрации, составляющей приблизительно 0,2 г/л, а их рН равен приблизительно 6,5.

Раскрытые здесь способы включают фармацевтические продукты, включающие лекарственное вещество на основе лиофилизированного антитела и инструкции по восстановлению влагосодержания и применению. Например, репрезентативный фармацевтический продукт может включать: (а) флакон, содержащий приблизительно 100 мг антитела в форме порошка; (b) инструкции по восстановлению влагосодержания антитела; и (с) инструкции по приготовлению восстановленного антитела для инфузии, причем (i) антитело содержит легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 10, и тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность, представленную как любая из SEQ ID NO: 12-15; и (ii) в инструкциях по восстановлению требуется разведение водой для инъекций до экстрагируемого объема, равного 10 мл.

IV. Схемы лечения

Используемые здесь термины "лечить" и "лечение" относятся к облегчению или уменьшению интенсивности одного или более симптомов или эффектов, связанных с заболеванием, предотвращению, ингибированию или отсрочке возникновения одного или более симптомов или эффектов заболевания, уменьшению тяжести или частоты одного или более симптомов или эффектов заболевания и/или увеличению или тенденции к желаемым результатам, как здесь описано.

Желаемые результаты раскрытых здесь способов лечения варьируются в зависимости от амилоидного заболевания и профиля пациента и без труда могут быть определены специалистами в данной области техники. Желаемые результаты включают улучшение состояния здоровья пациента. Как правило, желаемые результаты включают определяемые показатели, такие как уменьшение или клиренс патологических амилоидных фибрилл, уменьшение или ингибирование агрегации амилоида и/или отложения амилоидных фибрилл и усиление иммунного ответа на патологические и/или агрегированные амилоидные фибриллы. Желаемые результаты также включают уменьшение интенсивности симптомов, характерных для амилоидного заболевания. Например, желаемые результаты лечения AL-амилоидоза включают уменьшение частоты или тяжести известных симптомов, включая дисфункцию органов, периферическую и вегетативную невропатию, синдром канала запястья, макроглоссию, рестриктивную кардиомиопатию, артропатию крупных суставов, иммунные дискразии, миеломы, а также скрытые дискразии.

Например, тест с 6-минутной ходьбой (6MWT) может быть имитацией конечной точки, используемой для оценки функционального ответа сердца (Pulido et al., The six-minute walk test in patients with AL amyloidosis: a single centre case series, *British Journal of Haematology*, 2017, 177, 388-394). В нем измеряется расстояние, которое пациенты могут пройти за 6 мин по коридорам длиной тридцать м. Например, было показано, что среднее проходимое за 6 мин расстояние (6MWD) пациентами с AL-амилоидозом с поражением сердца значительно короче расстояния, проходимого пациентами с AL-амилоидозом без

поражения сердца. Кроме того, увеличение пройденного расстояния коррелирует со снижением смертности. Положительное изменение качества жизни, связанного со здоровьем, также является желаемым результатом раскрытых терапий, в том числе, например, по данным исследования в виде опроса о состоянии здоровья по SF-36 (White et al., Psychometric validation of the SF-36 Health Survey in light chain amyloidosis: results from community-based and clinic-based samples, Patient Related Outcome Measures 2017:8 157-167). SF-36 включает оценки, которые представляют восемь определений функционирования и благополучия: физическое функционирование, ограничения функциональной обязанности из-за физических проблем, телесную боль, общее восприятие состояния здоровья, жизнеспособность, социальное функционирование, ограничения функциональной обязанности из-за эмоциональных проблем и психического здоровья, а также суммарные оценки, такие как сумма физических компонентов (PCS) и сумма умственных компонентов (MCS). Более высокие оценки по SF-36 означают лучшее здоровье. Желаемые результаты раскрытых терапий, как правило, являются количественными показателями по сравнению с контрольными или исходными измерениями. Используемые здесь относительные термины, такие как "улучшить", "увеличить" или "уменьшить", указывают значения относительно контроля, такого как измерение у того же индивидуума до начала лечения, описанного здесь, или измерение у контрольного индивидуума или группы. Контрольный индивидуум представляет собой индивидуум, страдающий тем же амилоидным заболеванием, что и индивидуум, подвергаемый лечению, который приблизительно того же возраста, что и индивидуум, подвергаемый лечению (чтобы гарантировать, что стадии заболевания у подвергаемого лечению индивидуума и контрольного индивидуума сопоставимы), но который не получал лечения с использованием раскрытых составов антител. В этом случае эффективность раскрытых составов антител оценивается по сдвигу или тенденции отклонения от определяемых показателей у не подвергнутого лечению контроля. Альтернативно, контрольным индивидуумом является здоровый индивидуум, который приблизительно того же возраста, что и индивидуум, подвергаемый лечению. В этом случае эффективность раскрытых составов антител оценивается по сдвигу или тенденции в сторону от определяемых показателей у здорового контроля. Изменения или улучшения ответа на терапию, как правило, являются статистически значимыми, и те, которые характеризуются р-значением, меньшим или равным 0,1, меньшим 0,05, меньшим 0,01, меньшим 0,005 или меньшим 0,001, могут считаться значимыми.

Лечение, как правило, предполагает введение множества доз на протяжении определенного периода времени. Лечение можно контролировать путем анализа антитела или с помощью скинтиграфии с использованием радиоактивной метки SAP с течением времени. Если ответ падает, может быть назначена бустерная доза. Изменения состояния здоровья пациентов можно отслеживать на основе таких показателей эффекта, как 6MWD, PCS, определяемая с помощью SF-36 (SF-36v2), госпитализации и продолжительность существования, как подробнее описано выше. Кроме того, ответ пациентов с AL-амилоидозом на лечение можно отслеживать, оценивая сердечные маркеры, такие как NT-проBNP и/или тропонин-T, сывороточный креатин и/или щелочная фосфатаза; путем проведения анализов на свободные легкие цепи в сыворотке (SFLC), количественных анализов иммуноглобулинов, биопсий, электрофореза белков сыворотки (SPEP), электрофореза белков мочи (UPEP), электрофореза с иммунофиксацией (IFE), мочи, сыворотки, и/или методов визуализации органов. Приводимый в качестве примера полный ответ (CR) может быть определен исходя из критериев ответа, включающих отрицательный IFE сыворотки и мочи, нормальное соотношение к/л и/или <5% плазматических клеток в костном мозге. Приводимый в качестве примера очень хороший частичный ответ (VGPR) может быть определен по dFLC <40 мг/л. Приводимый в качестве примера частичный ответ (PR) может быть определен по уменьшению dFLC на $\geq 50\%$. В почках ответ на лечение может быть определен, например, по снижению на $\geq 50\%$ (например, >0,5 г/24 ч) 24-часовой экскреции белка с мочой в отсутствие или снижения eGFR на $\geq 25\%$, или повышения уровня креатина в сыворотке $\geq 0,5$ мг/дл. В печени ответ на лечение может быть определен, например, по уменьшению на $\geq 50\%$ первоначально повышенного уровня щелочной фосфатазы или уменьшению размера печени на ≥ 2 см при компьютерной томографии или MPT. В сердце ответ на лечение может быть определен, например, по снижению NT-проBNP на >30% и >300 нг/л у пациентов с исходным уровнем NT-проBNP >650 нг/л. В почках ответ на лечение может быть определен, например, по уменьшению протеинурии на >30% или уменьшению протеинурии до <0,5 г/24 ч в отсутствие прогрессирования почечной недостаточности. Отвечающие пациенты с невропатией, как правило, характеризуются повышением оценки по шкале NIS-LL менее чем на 2 балла по сравнению с исходным уровнем. Улучшение невропатии (например, улучшение функции нервов) определяется по снижению оценки по шкале NIS-LL по сравнению с исходным уровнем. Улучшение состояния здоровья также может быть определено по уменьшению частоты госпитализаций, уменьшению госпитализаций на срок более девяноста дней или по большей продолжительности существования по сравнению с не подвергнутым лечению другим пациентом со схожим прогнозом после постановки диагноза, например, пациентами с AL-амилоидозом с поражением сердца.

Состав антитела может вводиться внутривенно или подкожно в диапазоне доз от приблизительно 0,5 до приблизительно 30 мг/кг веса тела хозяина. Например, дозы могут составлять приблизительно 0,5 мг/кг веса тела, приблизительно 1,0 мг/кг, приблизительно 1,5 мг/кг, приблизительно 2,0 мг/кг, прибли-

зительно 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 веса тела. Дозы также могут вводиться согласно площади поверхности тела от приблизительно 0,5 до приблизительно 500 мг/м², например 0,5, 5, 10, 50, 100, 250 или 500 мг/м². Для внутривенного введения дозы количество состава антитела, достаточное для достижения желаемой дозы для отдельного пациента, переносят из одного или более флаконов в один или более мешков для внутривенного введения, содержащих жидкость (например, физиологический раствор), и вводят пациенту.

Антитело обычно вводят множество раз. Приводимая в качестве примера схема лечения включает введение один раз в 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 введения доз можно регулировать в зависимости от фармакокинетического профиля состава антитела у пациента. Например, время полужизни антитела может гарантировать частоту введения доз - один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав вводят внутривенно каждые 28 дней с использованием дозы антитела, составляющей приблизительно 24 мг/кг. Например, некоторые пациенты могут получать внутривенную дозу, составляющую приблизительно 24 мг/кг биртамимаба, каждые 28 дней. Например, некоторые пациенты могут получать внутривенную дозу, составляющую приблизительно 24 мг/кг биртамимаба, каждые 28 дней (± 5 дней). В некоторых вариантах осуществления между дозами требуется минимум 21 день. Для некоторых таких пациентов состав биртамимаба, перенесенный в мешок для внутривенного введения, сначала был восстановлен из лиофилизированного состава до состава, имеющего pH, равный приблизительно 6,5, и содержащего приблизительно 50 мг/мл биртамимаба, приблизительно 25 мМ гистидинового буфера, приблизительно 230 мМ трегалозы и приблизительно 0,2 г/л полисорбата 20. Некоторым пациентам желаемая доза может вводиться подкожно без разведения из флакона, содержащего любой из раскрытых здесь составов.

В некоторых раскрытых здесь вариантах осуществления антитело вводят пациенту в течение по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев или в течение более длительного периода времени. Например, фармацевтический состав вводят пациенту в течение периода, эффективного для достижения или поддержания улучшения состояния здоровья, на что указывает увеличение 6MWD или оценки PCS, определяемой с помощью SF-36, или достаточно длительного для достижения или поддержания более низкого риска смерти по сравнению с не подвергнутым лечению пациентом. Для некоторых пациентов более низкий риск может быть установлен после лечения в течение по меньшей мере 8 месяцев. Для некоторых пациентов более низкий риск может быть установлен после лечения в течение по меньшей мере 9 месяцев. Для некоторых пациентов более низкий риск может быть установлен после лечения в течение по меньшей мере 12 месяцев, или после лечения в течение по меньшей мере 18 месяцев, или после лечения в течение двадцати четырех месяцев. Для этих пациентов более низкий риск смерти коррелирует с большими продолжительностями существования по сравнению с не подвергнутыми лечению пациентами.

Здесь также раскрыты комбинированные терапии для лечения или профилактики AL-амилоидоза. Такие комбинированные терапии выполняются путем введения состава антитела, раскрытого здесь, в сочетании с одним или более вторых терапевтических средств, таких как другая терапия для лечения или осуществления профилактики AL-амилоидоза. Комбинированная терапия, раскрываемая здесь, также может выполняться в сочетании со второй терапией, используемой для лечения или осуществления профилактики заболевания или состояния, связанного с амилоидным заболеванием, такого как воспалительное заболевание, хроническая микробная инфекция, новообразование (в том числе злокачественные новообразования), наследственное воспалительное заболевание и/или лимфопролиферативное заболевание. Для коммерческого применения, клинической оценки и доклинической разработки доступны многочисленные терапии, любая из которых может быть выбрана для использования в комбинации с раскрытыми составами антител. Такие терапии могут представлять собой одно или более соединений или терапий, выбранных, но без ограничения этим, из нескольких основных категорий, а именно (i) нестероидных противовоспалительных средств (NSAID; например, детопрофена, диклофенака, дифлунизала, этодолака, фенопрофена, флурбипрофена, ибупрофена, индометацина, кетопрофена, меклофенамеата, мифенамовой кислоты, мелоксикама, набумеона, напроксена натрия, оксапрозина, пироксикама, сулиндака, толметина, целекоксиба, рофекоксиба, аспирина, холиносульфата, салсалата и салицилата магния и натрия; (ii) стероидов (например, кортизона, дексаметазона, гидрокортизона, метилпреднизолона, преднизолона, преднизона, триамцинолона); (iii) DMARD, т.е. противоревматических средств, модифицирующих заболевание (например, циклоспорина, азатиоприна, метотрексата, лефлуномида, циклофосфамида, гидроксихлорохина, сульфасалазина, D-пенициллинамина, миноциклина и золота); (iv) рекомбинантных белков (например, ENBREL® (этанерцепта, растворимого рецептора TNF) и REMICADE® (инфликсимаба), химерного моноклонального антитела против TNF); (v) трансплантации стволовых клеток и/или (vi) химиотерапии. Пациенты с AL-амилоидозом также могут получать схемы лечения, которые включают лекарственные средства или комбинации лекарственных средств, часто используемые для лечения гемато-

логических злокачественных новообразований, такие как мелфалан, преднизон, дексаметазон, леналидомид (REVLIMID®), ингибиторы протеасом, такие как бортезомиб (VELCADE®) и карфилзомиб (KYPROLIS®) и CD38-агенты, такие как даратумумаб (DARZALEX®), в дозах, соответствующих стандарту медицинской помощи.

При проведении комбинированной терапии два или более лекарственных вещества вводятся одновременно или последовательно в любом порядке, т.е. раскрытый здесь состав вводят до введения второго лекарственного вещества, одновременно со вторым лекарственным веществом или после введения второго лекарственного вещества. Например, комбинированная терапия может быть проведена путем проведения первой терапии до (например, за 1 мин, 5 мин, 15 мин, 30 мин, 45 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч, 72 ч, 96 ч, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель до), одновременно с введением второго агента/терапии или после (например, спустя 1 мин, 5 мин, 15 мин, 30 мин, 45 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч, 72 ч, 96 ч, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель) введения второго агента/терапии.

Доза, частота и способ введения каждого компонента комбинации могут контролироваться независимо. Например, одно терапевтическое средство/терапия может вводиться перорально три раза в день, тогда как второе терапевтическое средство/терапия может вводиться внутримышечно один раз в день. Комбинированная терапия может проводиться в виде периодических циклов, которые включают периоды отдыха. Соединения также могут быть смешаны или иным образом составлены вместе, так что при одном введении доставляются оба соединения. В этом случае каждое терапевтическое средство, как правило, присутствует в количестве 1-95% по весу от общего веса композиции. Альтернативно, раскрытый здесь состав антитела и второе терапевтическое средство могут быть приготовлены отдельно и в индивидуальных дозированных количествах. Комбинации лекарственных средств для лечения могут быть предоставлены в виде компонентов фармацевтической упаковки.

Предпочтительно, когда раскрытые комбинированные терапии вызывают синергетический терапевтический эффект, т.е. эффект, превышающий сумму их индивидуальных эффектов или терапевтических результатов. Здесь описаны определяемые терапевтические результаты. Например, синергетический терапевтический эффект может быть эффектом, в по меньшей мере приблизительно два раза большим, чем сумма терапевтических эффектов, вызываемых отдельными агентами данной комбинации, или в по меньшей мере приблизительно пять раз большим, или в по меньшей мере приблизительно десять раз большим, или в по меньшей мере приблизительно двадцать раз большим, или в по меньшей мере приблизительно пятьдесят раз большим, или в по меньшей мере в приблизительно сто раз большим. Синергетический терапевтический эффект также может наблюдаться как увеличение терапевтического эффекта на по меньшей мере 10% по сравнению с суммой терапевтических эффектов, вызываемых отдельными агентами данной комбинации, или на по меньшей мере 20%, или на по меньшей мере 30%, или на по меньшей мере 40%, или на по меньшей мере 50%, или на по меньшей мере 60%, или на по меньшей мере 70%, или на по меньшей мере 80%, или на по меньшей мере 90%, или на по меньшей мере 100%, или более. Синергетический эффект также является эффектом, который позволяет снизить дозу терапевтических средств, когда они используются в комбинации.

Некоторые способы по настоящему изобретению включают лечение субъекта, страдающего AL-амилоидозом, при определении одного или более из следующих прогностических показателей: (1) стадии по Майю AL-амилоидоза у пациента, (2) проходимого за 6 минут расстояния (6MWD) и фракции выброса (EF) у пациента и/или стадии по Майю и EF у пациента. После определения прогностического показателя(ей) отбирают пациента для лечения, если он соответствует одному из следующих критериев лечения: (1) страдает AL-амилоидоз стадии IV по Майю; (2) демонстрирует 6MWD ≥ 150 м и EF $> 50\%$ на исходном уровне; (3) имеет стадия IV по Майю и EF $> 50\%$ на исходном уровне; или (4) имеет стадию IV по Майю, 6MWD ≥ 150 м и EF $> 50\%$ на исходном уровне. Лечение включает введение эффективной дозы раскрытого здесь антитела.

В одном способе по настоящему изобретению пациента, соответствующего одному или более прогностических показателей, лечат биртамимабом (24 мг/кг), поставляемым в виде стерильной лиофилизированной лекарственной формы во флаконе объемом 20/25 мл, содержащем 500 мг биртамимаба. Каждый флакон можно восстановить с использованием 9,6 мл стерильной воды для инъекций (WFI) до концентрации 50 мг/мл, что приведет к получению забуференного, изотонического раствора без консервантов. Биртамимаб вводят каждые 28 дней в виде начальной внутривенной инфузии продолжительностью 120 (± 10) мин. Если субъект переносит начальную инфузию, последующие инфузии могут проводиться в течение 60 (± 10) мин. Дозу вводят с интервалом в по меньшей мере 21 день.

Пациентов также можно лечить с помощью сопутствующей химиотерапии в качестве стандартной медицинской помощи, которая может включать, например, бортезомиб, вводимый подкожно на еженедельной основе.

Примеры

Следующие примеры были включены для иллюстрации раскрытых здесь способов. Некоторые аспекты следующих примеров описаны, исходя из методов и процедур, найденных или предполагаемых

соавторами настоящего изобретения, чтобы хорошо работать на практике, раскрытой здесь. В свете настоящего раскрытия и общего уровня знаний в данной области техники специалисты понимают, что следующие примеры предназначены только для примера и что многочисленные изменения, модификации и изменения могут быть использованы без выхода за рамки объема настоящего изобретения.

Пример 1. Клиническая оценка NEOD001, также известного как биртамиаб (гуманизированное антитело 2A4), в исследовании фазы 2b.

Всемирное, проводимое во множестве центров, рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование NEOD001 в сравнение с плацебо фазы 2b было проведено на ранее подвергнутых лечению пациентов с AL-амилоидозом и стойкой сердечной дисфункцией (исследовании PRONTO). В исследование было включено 129 пациентов. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения 24 мг/кг NEOD001 (n=66) или плацебо (n=63) посредством внутривенной инфузии каждые 28 дней. Первичным показателем эффекта был лучший кардиологический ответ, определяемый по NT-proBNP на протяжении 12 месяцев лечения. Вторичные показатели эффекта включали изменение оценки по анкете Short Form-36 (анкете SF-36, изменение в тесте с 6-минутной ходьбой (6MWT), лучший почечный ответ, определяемый по протеинурии, изменение по шкале оценки нарушения в виде невропатии - оценки нижних конечностей (NIS-LL) и спад NT-proBNP. Дополнительная информация о дизайне клинического исследования доступна на сайте <https://clinicaltrials.gov>. Исследование PRONTO не соответствовало его первичным или вторичным конечным точкам.

Пример 2. Клиническая оценка NEOD001 в исследовании фазы 3

Всемирное, проводимое во множестве центров, рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование NEOD001 в сравнение с плацебо фазы 3 было проведено на не подвергавшихся лечению пациентах, у которых впервые был диагностирован AL-амилоидоз, с сердечной дисфункцией, при этом обе группы исследования получали стандартную медицинскую помощь (исследование VITAL; исследование амилоидоза VITAL, всемирное исследование эффективности и безопасности NEOD001 у пациентов с AL-амилоидозом фазы 3 (VITAL), идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT 02312206). В исследование было включено 260 пациентов (см. табл. 1).

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики

	Все субъекты (n=260)		Субъекты со стадией IV по Майо (n=77)	
	NEOD001+ SOC (n=130)	Плацебо+ SOC (n=130)	NEOD001+ SOC (n=38)	Плацебо+S OC (n=39)
Возраст, медиана (Q1, Q3)	64,2 (57,6, 70,9)	62,6 (57,0, 69,3)	63,56 (55,71, 69,78)	63,74 (56,97, 68,40)
Пол (мужской), n (%)	82 (63)	90 (69)	25 (65,8)	28 (71,8)
Этническая принадлежность, n (%)				
Латиноамериканец или выходец из Латинской Америки	2 (1,5)	2 (1,5)	0	0
Не латиноамериканец или выходец из Латинской Америки	116 (89,2)	122 (93,8)	34 (89,5)	36 (92,3)
Не установлена или неизвестна	12 (9,2)	6 (4,6)	4 (10,5)	3 (7,7)
Раса, n (%)				
Европеоидная	118 (90,8)	120 (92,3)	36 (94,7)	36 (92,3)
Негроидная раса или афроамериканец	9 (6,9)	3 (2,3)	2 (5,3)	2 (5,1)
Азиатская	2 (1,5)	2 (1,5)	0	0
Другая	1 (0,8)	5 (3,8)	0	1 (2,6)
Возраст в момент постановки диагноза AL-амилоидоз (годы), медиана (Q1, Q3)	64,10 (57,51, 70,91)	62,41 (56,83, 69,29)	63,48 (55,61, 69,66)	63,75 (56,83, 68,47)

Период времени с момента постановки диагноза AL-амилоидоз (месяцы), медиана (Q1, Q3)	1,31 (0,92, 1,87)	1,48 (0,95, 2,17)	1,15 (0,69, 1,58)	1,45 (0,89, 1,81)
Число вторичных пораженных органов на исходном уровне, медиана (Q1, Q3)	2,0 (1,0, 2,0)	1,0 (1,0, 2,0)	1,0 (1,0, 2,0)	1,0 (1,0, 2,0)
Отбор NT-proBNP >1800 пг/мл, n (%)	95 (73,1)	100 (76,9)	38 (100)	39 (100)
NT-proBNP (пг/мл) на исходном уровне, медиана (Q1, Q3)	3146 (1650, 5173)	3184 (1910, 5551)	5142 (3228, 5939)	5415 (4054, 8073)
Тропонин-Т (нг/мл) на исходном уровне, медиана (Q1, Q3)	0,03 (0,03, 0,06)	0,03 (0,03, 0,08)	0,05 (0,04, 0,09)	0,09 (0,06, 0,13)
Соотношение FLC на исходном уровне, медиана (Q1, Q3)	0,10 (0,03, 0,32)	0,11 (0,04, 0,51)		0,05 (0,03, 11,14)
dFLC ^a на исходном уровне (мг/дл), медиана (Q1, Q3)	26,31 (13,83, 53,05)	38,18 (18,00, 63,06)	44,44 (25,13, 56,17)	57,42 (35,52, 106,28)
Стадия по Mayo, n (%)				
I	11 (4)	10 (4)	0	0
II	34 (13)	28 (11)	0	0
III	47 (18)	53 (20)	0	0
IV	38 (15)	39 (15)	38 (100)	39 (100)

dFLC на исходном уровне рассчитывается только для субъектов с аномальным исходным соотношением FLC (каппа/лямбда <0,26 или >1,65) и определяется как разница между вовлеченными (в патологический процесс) и не вовлеченными (в патологический процесс) FLC.

dFLC, разница между вовлеченными и не вовлеченными свободными легкими цепями в сыворотке; FLC, свободная легкая цепь; NT-proBNP, N-концевой натрийуретический пропептид головного мозга; SOC, стандарт медицинской помощи.

Пациенты были рандомизированы 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. Первичными показателями эффекта были время до суммирования смертей по любым причинам или госпитализаций по поводу заболеваний сердца. Вторичные показатели эффекта включали лучший ответ NT-proBNP, время до смерти от сердечнососудистых заболеваний или госпитализации по поводу заболеваний сердца, изменение в тесте с 6-минутной ходьбой, изменение оценки по анкете Short Form-36, изменение оценки по опроснику по кардиомиопатии Канзас-Сити, лучший почечный ответ, оцениваемый с использованием критериев Palladini et al., 2014 г., и лучший ответ печени, оцениваемый с использованием критериев Comenzo et al., 2012. Дополнительная информация о дизайне клинического исследования доступна на сайте <https://clinicaltrials.gov>. Основываясь на результатах исследования PRONTO, в проводящемся исследовании VITAL был выполнен анализ бесполезности. Анализ бесполезности, основанный на 103 признанных событиях из 156 событий, определенных для завершения исследования, не был статистически значимым. Относительный риск (HR) составлял 0,84 в пользу NEOD001 по сравнению с контрольной группой (HR=0,84, 95% доверительный интервал [CI], 0,57-1,204; P=0,386). Основываясь на результатах исследования PRONTO и анализа бесполезности исследования VITAL, клиническая разработка NEOD001 была прекращена.

Пример 3. Статистический анализ исследования VITAL - неожиданные результаты у некоторых пациентов.

После прекращения разработки NEOD001 был проведен статистический анализ данных исследования VITAL, который обязательно включает данные, цензурированные из-за прекращения исследования. Данные цензурировали через двенадцать месяцев. Окончательные результаты исследования согласовались с анализом бесполезности. NEOD001 значительно не отличался от контроля по первичной конечной точке: смертности по любым причинам или госпитализации по поводу заболеваний сердца (≥ 91 день) (HR=0,835; 95% CI 0,5799-1,2011; P=0,330; см. табл. 2 и фиг. 5). NEOD001 также существенно не отличался от контроля по каким-либо ключевым вторичным конечным точкам (PCS, определяемой с помощью SF-36, 6MWD, лучшему ответу NT-proBNP или лучшему почечному ответу). Последующие ретроспективные анализы для субъектов, отнесенных к стадии IV по Майю, дали еще более твердый результат в пользу биртамимаба (HR=0,538), выявив потенциальное преимущество в продолжительности существования для этой подгруппы пациентов.

Таблица 2. Результаты для ITT и mITT

Стадия по Майю	Конечная точка ^{a, b}	N	HR ^c (95% CI) для ITT, P-значение ^d	HR ^c (95% CI) для mITT ^e (12-месяцев), P-значение ^d
Все	Композитная первичная конечная точка	260	0,835 (0,5799-1,2011) P=0,3300	0,784 (0,5341-1,1507) P=0,2129
Стадия I-III	Смертность по любым причинам	183	1,334 (0,7386-2,4107) P=0,3375	1,244 (0,6435-2,4035) P=0,5159
Стадия IV	Смертность по любым причинам	77	0,544 (0,2738-1,0826) P=0,0787	0,498 (0,2404-1,0304) P=0,0556

^a Композитная первичная конечная точка=смертность по любым причинам или госпитализация по поводу заболеваний сердца (>90 дней).

^b Смертность по любым причинам независимо от госпитализации по поводу заболеваний сердца.

^c HR <1,0 в пользу NEOD001+SOC; HR >1,0 в пользу плацебо+SOC.

^d Все P-значения, кроме композитной первичной конечной точки для анализа ITT, являются описательными; P-значение, полученное на основе логарифмического рангового теста.

^e mITT=начальный 12-месячный период времени.

CI - доверительный интервал; HR, относительный риск; ITT, популяция с "намерением лечиться" (совокупность всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению; mITT, модифицированная популяция с "намерением лечиться").

Удивительно, но анализ данных показал улучшение состояния здоровья у некоторых подгрупп пациентов, а именно у пациентов со стадией IV по Майю (n=77 из 260; приблизительно 30% пациентов, включенных в исследование VITAL, имели стадию IV по Майю) и пациентов с 6MWD, превышающим 150 м, и фракцией выброса, превышающей 50%, на исходном уровне, независимо от стадии по Майю (n=135). Относительные риск для таких субпопуляций пациентов составляли 0,498 и 0,511, соответственно, в пользу лечения, поскольку средняя общая продолжительность существования на стадии IV (mITT) составляла 8,3 месяца в группе плацебо+SOC и не была достигнута (>12 месяцев) в группе лечения NEOD001+SOC (см. фиг. 6). Кроме того, наблюдаемая польза, по-видимому, еще больше увеличивается для пациентов на стадии IV по Майю с 6MWD ≥ 150 м и фракцией выброса (EF) >50% на исходном уровне (n=36). Относительный риск для таких пациентов составлял 0,201 в пользу лечения. Кроме того, польза также наблюдалась для пациентов со стадией IV по Майю с фракцией выброса (EF) >50% (n=37) без учета 6MWD. Удивительно, что большее улучшение наблюдалось у пациентов со стадией IV по Майю, чем у пациентов со стадией I-III, поскольку общепризнано, что для достижения улучшения требуется лечебное вмешательство на более ранних стадиях заболеваний, связанных с амилоидной массой.

Пример 4. Ответ пациентов со стадией IV по Майю

Как показано на фиг. 1A и 1B, пациенты со стадией IV по Майю, подвергнутые лечению NEOD001, продемонстрировали большую степень улучшения состояния здоровья, определяемую по сумме смертей по любым причинам или госпитализации по поводу заболеваний сердца на более 91 день на протяжении 12 месяцев, относительно пациентов, получавших плацебо, при сравнении с разницей, наблюдаемой в случае пациентов со стадией I-III, при этом результаты для пациентов со стадией IV характеризовались HR=0,635 (снижением относительного риска на 36,5%) с p=0,1409 (фиг. 1B) по сравнению с 0,879 (снижением относительного риска на 12,15%) с p=0,6125 для пациентов со стадией I-III (фиг. 1A).

Как показано на фиг. 2А и 2В, пациенты со стадией IV, подвергнутые лечению NEOD001, продемонстрировали большую степень улучшения состояния здоровья, определяемую по сумме смертей по любым причинам в течение 12 месяцев, относительно пациентов, получавших плацебо, при сравнении с разницей, наблюдаемой в случае пациентов со стадией I-III, при этом результаты для пациентов со стадией IV характеризовались HR=0,498 (снижением относительного риска на 50,2%) с $p=0,0556$ (фиг. 2В) по сравнению с 1,244 (снижением относительного риска на -24,4%) с $p=0,5159$ для пациентов со стадией I-III (фиг. 2А).

Как показано на фиг. 3А и 3В, пациенты со стадией IV, подвергнутые лечению NEOD001, продемонстрировали большую степень улучшения состояния здоровья, определяемую по смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на протяжении 12 месяцев, относительно пациентов, получавших плацебо, при сравнении с разницей, наблюдаемой в случае пациентов со стадией I-III, при этом результаты для пациентов со стадией IV характеризовались HR=0,378 (снижением относительного риска на 62,2%) с $p=0,0142$ (фиг. 3В) по сравнению с 1,051 (снижением относительного риска на -5,1%) с $p=0,8971$ для пациентов со стадиями I-III (фиг. 3А).

Как показано в табл. 3, пациенты со стадией IV, подвергнутые лечению NEOD001, продемонстрировали большую степень улучшения состояния здоровья, определяемую по изменению оценки PCS, определяемой с помощью SF-36, от исходного уровня к месяцу 9, относительно пациентов, получавших плацебо, при сравнении с разницей, наблюдаемой в случае пациентов со стадией I-III, при этом пациент со стадией IV имел изменение +5,54 балла с $p=0,0258$ по сравнению с изменением -0,65 с $p=0,7150$ для пациентов со стадией I-III. Сокращения: LSM (маргинальное среднее); SE (среднеквадратическая ошибка); CI (доверительный интервал). В анализе mITT оценки PCS, определяемые с помощью SF-36, показали значительно меньшее ухудшение от исходного уровня к 6 месяцам ($P < 0,05$) и 9 месяцам ($P < 0,005$) в группе NEOD001+SOC по сравнению с группой плацебо+SOC (см. фиг. 7), и изменение 6MWD по сравнению с исходным уровнем было значительно больше во все моменты времени до месяца 12 в группе NEOD001+SOC по сравнению с группой плацебо+SOC.

Таблица 3. Изменение оценки PCS, определяемой с помощью SF-36, от исходного уровня к месяцу 9

		NEOD001	Контроль	Разница	p-значение
Стадия I-III	N	92	91		
	Месяц 9	32,52 (1,37)	33,17 (1,36)		
	LSM (SE)	29,83, 35,20	30,50, 35,84		
	95% CI				
	Изменение по сравнению с исходным уровнем	-3,47 (1,37)	-2,82 (1,36)	-0,65 (1,79)	0,7150
	LSM (SE)	-6,16, -0,79	-5,49, -0,15	-4,16, 2,86	
	95% CI				
Стадия IV	N	38	39		
	Месяц 9	34,55 (3,58)	29,01 (3,47)		
	LSM (SE)	27,53, 41,57	22,21, 35,80		
	95% CI				
	Изменение по сравнению с исходным уровнем	3,40 (3,58)	-2,14 (3,47)	5,54 (2,48)	0,0258
	LSM (SE)	-3,62, 10,42	-8,93, 4,66	0,67, 10,41	
	95% CI				

Как показано в табл. 4, пациенты со стадией IV, подвергнутые лечению NEOD001, продемонстрировали большую степень улучшения состояния здоровья, определяемую по изменению 6MWD в порядке расположения от исходного уровня к месяцу 9, относительно пациентов, получавших плацебо, при сравнении с разницей, наблюдаемой в случае пациентов со стадией I-III, при этом пациенты со стадией IV имели изменение 6MWD в указанном порядке расположения +36,74 с $p=0,0462$ по сравнению с измене-

нием -4,26 с $p=0,6911$ для пациентов со стадией I-III.

Таблица 4. Изменение 6MWD в порядке расположения от исходного уровня к 9 месяцу

		NEOD001	Контроль	Разница	Р- значение
Стадия I-III	N	92	91		
	Месяц 9 LSM (SE) 95% CI	139,16 (8,98) (121,44, 156,88)	143,41 (8,91) (125,84, 160,99)		
	Изменение по сравнению с исходным уровнем LSM (SE) 95% CI	5,05 (8,98) (-12,67, 22,77)	9,31 (8,91) (-8,27, 26,89)	-4,26 (10,70) (-25,37, 16,85)	0,6911
Стадия IV	N	38	39		
	Месяц 9 LSM (SE) 95% CI	165,89 (30,59) (104,89, 226,89)	129,15 (29,79) (69,75, 188,55)		
	Изменение по сравнению с исходным уровнем LSM (SE) 95% CI	43,95 (30,59) (-17,05, 104,95)	7,21 (29,79) (-52,19, 66,62)	36,74 (18,11) (0,64, 72,84)	0,0462

Изменение 6MWD по сравнению с исходным уровнем было значительно больше во все моменты времени до месяца 12 в группе NEOD001+SOC по сравнению с группой плацебо+SOC. Средняя (SD) продолжительность воздействия составила 389,4 (245,65) года в группе NEOD001+SOC и 352,7 (248,30) лет в группе плацебо+SOC. Среднее (SD) число полученных инфузий составило 14,5 (8,60) и 13,3 (8,71) в группах NEOD001+SOC и плацебо+SOC, соответственно. В табл. 5 представлены сводные результаты исследования VITAL на пациентах со стадией IV по Майо.

Таблица 5. Сводка результатов исследования VITAL на пациентах со стадией IV по Майо

Показатель эффекта	Относительный риск	Снижение относительно го риска	Изменение	р-значение
Первичная конечная точка на протяжении 12 месяцев*	0,635	36,5%	n/a	0,1409
Смертность по любым причинам на протяжении 12 месяцев	0,498	50,2%	n/a	0,0556
Смертность от сердечнососудистых заболеваний на протяжении 12 месяцев	0,378	62,2%	n/a	0,0142
PCS, определяемая с помощью SF-36, к месяцу 9	n/a	n/a	+5,54 балла	0,0258
6MWD	n/a	n/a	+36,74 ранг	0,0462

*Субъекты, которые не умирают, цензурируются в последний день, когда стало известно, что они живы, или через 12 месяцев, в зависимости от того, что наступит раньше.

Пример 5. Ответ пациентов с 6MWD \geq 150 м и EF >50%

Как показано на фиг. 4А и 4В, пациенты с проходимым за 6 мин расстоянием (6MWD) на исходном уровне, превышающим или равным 150 м, и фракцией выброса (EF), превышающей 50%, которые подвергались лечению с помощью NEOD001, продемонстрировали большую степень улучшения состояния здоровья, определяемую по смертности по любым причинам на протяжении 12 месяцев относительно пациентов, получавших плацебо. Результаты для пациентов со всеми стадиями по Майо с 6MWD \geq 150 м и EF >50% на исходном уровне характеризовались HR=0,511 (снижением относительного риска на 48,9%) с $p=0,0741$ и 95% CI (доверительным интервалом) (0,241, 1,083) (фиг. 4А). Результаты для пациентов со стадией IV по Майо с 6MWD \geq 150 м и EF >50% на исходном уровне характеризовались HR=0,201 (снижением относительного риска на 79,9%) с $p=0,0090$ и 95% CI 0,053, 0,762, фиг. 4В. Кроме того, в случае пациентов со стадией IV по Майо с EF >50% на исходном уровне относительный риск составлял 0,185 (снижение относительного риска на 81,5%) с $p=0,0049$ и 95% CI (0,050, 0,689).

В целом у 257 пациентов в популяции безопасности наблюдался 1 или более возникших в связи с лечением побочных эффектов (АЕ) (ТЕАЕ; см. табл. 6). Наиболее распространенные ТЕАЕ (усталость, тошнота, периферический отек, запор и диарея) были схожими в обеих группах лечения, и в обеих группах лечения наблюдались схожие частоты серьезных ТЕАЕ (NEOD001+SOC, 67,7%; плацебо+SOC, 70,0%). Из 288 серьезных побочных эффектов, о которых сообщили 88 пациентов, подвергнутых лечению NEOD001, большинство (95,5%) считались не связанными с исследуемым лекарственным средством, а ТЕАЕ, приводящие к смерти, чаще встречались в группе плацебо+SOC (28 пациентов, 21,5%), чем в группе NEOD001+SOC (20 человек, 15,4%). Считается, что ни одна из смертей не была связана с исследуемым лекарственным средством; причина смерти в обеих группах соответствовала основному заболеванию и известному риску сердечных осложнений. Общие результаты по безопасности были схожими внутри и на всех стадиях по Майо.

Таблица 6. Общая сводка возникших в связи с лечением побочных эффектов (популяция безопасности)

	NEOD001+SOC (n=130)	Плацебо+SOC (n=130)
ТЕАЕ в соответствии со связью ^а		
Не связанные	85 (65,4)	81 (62,3)
Связанные	42 (32,3)	49 (37,7)
ТЕАЕ, связанные с СТСАЕ степени \geq 3	6 (4,6)	11 (8,5)
ТЕАЕ, приводящие к прекращению введения исследуемого лекарственного средства	10 (7,7)	16 (12,3)
ТЕАЕ, приводящие к смерти	20 (15,4)	28 (21,5)
Связанные ТЕАЕ, приводящие к смерти.	0	0
Серьезные ТЕАЕ, n	288	259
^а Субъекты, сообщающие о \geq 1:		
Серьезные ТЕАЕ	88 (67,7)	91 (70,0)
Серьезные ТЕАЕ в соответствии со		
связью ^а		
Не связанные	84 (64,6)	86 (66,2)
Связанные	4 (3,1)	5 (3,8)

Данные представлены как n (%), если не указано иное.

^а Субъекты, сообщающие о более чем одном побочном эффекте, учитываются только один раз с использованием наибольшей связи с исследуемым лекарственным средством, по оценке исследователя.

СТСАЕ, общий терминологический критерий для побочных эффектов; SOC, стандарт медицинской помощи; ТЕАЕ, возникший в связи с лечением побочный эффект.

Пример 6. Проводимое во множестве центров с использованием одной группы, открытое исследование эффективности и безопасности биртамимаба (NEOD001) плюс стандарт медицинской помощи фазы 3 на субъектах с амилоидозом с амилоидогенной цепью (AL) стадии IV по Майо.

Основной целью исследования (NEOD001-301) является оценка эффективности биртамимаба в сочетании со стандартной медицинской помощью при внутривенном введении субъектам с AL-амилоидозом стадии IV по Майо путем оценки времени до смерти по любым причинам. Вторичные цели состоят в оценке биртамимаба в сочетании со стандартной медицинской помощью по следующим параметрам: (1) изменению качества жизни, связанного со здоровьем, от исходного уровня к месяцу 9, используя анкету Short Form 36 (SF-36v2), и (2) изменению от исходного уровня к месяцу 9 расстояния (м) в тесте с 6-минутной ходьбой (6MWT).

Пациенты с впервые поставленным диагнозом AL-амилоидоза стадии IV по Майо получают биртамимаб в сочетании с химиотерапией в качестве местного стандарта медицинской помощи. Начальная схема химиотерапии первой линии должна включать бортезомиб. Субъекты остаются в исследовании до завершения исследования, которое происходит, когда будет достигнуто приблизительно 16 первичных конечных точек-событий (смерти по любым причинам), или когда 62 субъекта завершат 9-месячное лечение. Если субъект прекращает введение исследуемого лекарственного средства до окончания исследования, но желает продолжить участие в визитах с целью исследования, субъект должен осуществить визит для раннего прекращения лечения (ETD) в пределах 28-35 дней после последнего введения исследуемого лекарственного средства, а затем проходить оценки каждые три месяца (смотрите табл. 8). Все визиты после визита для ETD должны происходить по схеме, т.е. в то время, когда визит мог бы состояться, если бы субъект оставался на исследуемом лекарственном средстве.

Скрининг субъектов будет проводиться в течение 28 дней до первого введения исследуемого лекарственного средства в месяц 1 - день 1. Период скрининга может быть продлен с одобрения медицинского наблюдателя. Оценки скрининга перечислены здесь в табл. 7.

Перед первым введением исследуемого лекарственного средства необходимо провести два 6MWT в ходе скрининга. Первый 6MWT в ходе скрининга необходимо провести между днями -28 и 5, по меньшей мере за 4 дня до второго 6MWT в ходе скрининга, который должен быть выполнен в пределах 2 дней до месяца 1 - дня 1. 6MWT после первоначально может быть выполнен в тот же день, что и введение исследуемого лекарственного средства, и должен быть завершен до инфузии исследуемого лекарственного средства. Если все необходимые условия пригодности пациента для участия в исследовании соблюдены, оценки в месяц 1-день 1 завершаются и начинается лечение. Каждый визит обозначается его "месяцем" и "днем", так что первый день инфузии исследуемого лекарственного средства обозначается как "месяц 1 - день 1"; в последующие месяцы используются порядковые номера (например, вторую дозу вводят в месяц 2 - день 1). "Цикл" предназначен для обозначения проведения химиотерапии. Интервалы между оценками и визитами представлены на схеме мероприятий (в табл. 7). Каждый месяц субъекты получают инфузию исследуемого лекарственного средства в день 1 в исследовательском центре. В месяцы с 1 по 3 субъекты оцениваются еженедельно, хотя не все визиты должны быть в исследовательский центр. В течение месяца 3 месяца и всех последующих месяцев до конца исследования от субъектов требуется только возвращаться в исследовательский центр каждые 28 дней для введения дозы исследуемого лекарственного средства в день 1.

Химиотерапия первой линии должна быть схемой, включающей бортезомиб, при этом бортезомиб вводят подкожно (SC) еженедельно. Первое проведение химиотерапии, включающей бортезомиб, осуществляют после введения исследуемого лекарственного средства в месяц 1 - день 1 (после периода наблюдения после инфузии исследуемого лекарственного средства), так что месяц 1 - день 1 исследования эквивалентен циклу 1, дню 1 химиотерапии. В дополнение к визитам, описанным выше, во время первого цикла химиотерапии субъект должен возвращаться в исследовательский центр для еженедельного введения бортезомиба и для оценок перед введениями. Во время второго и третьего циклов химиотерапии бортезомиб должен вводиться в исследовательском центре во время визитов в месяце 2 - дне 1, месяце 2 - дне 15 и месяце 3 - день 1 (т.е. цикле 2 - дне 1, цикле 2 - дне 15 и цикле 3 - дне 1, соответственно). Если по какой-либо причине по мнению исследователя, за субъектом следует продолжать наблюдение в исследовательском центре (например, из-за токсичности, которая превышает ожидаемые побочные эффекты химиотерапии), то еженедельное введение бортезомиба в другом цикле 2 и цикле 3 также можно проводить в исследовательском центре. По усмотрению исследователя, если субъект не испытывает какой-либо непредвиденной или значительной токсичности, ему может вводиться бортезомиб в цикле 2 - днях 8 и 22 и цикле 3 - днях 8, 15 и 22 его участковым врачом, а не исследователем. В пределах 1 дня до или в день каждого введения бортезомиба участковым врачом медицинский работник должен получить перед введением дозы основные показатели состояния организма и образцы из центральной лаборатории. Однако, если бортезомиб вводят в понедельник (или есть промежуточный праздничный день), то визит для оказания медицинской помощи на дому может быть осуществлен в предшествующую пятницу.

В случае пропуска доз бортезомиба циклы химиотерапии могут не совпадать с еженедельным введением доз исследуемого лекарственного средства. В этом случае еженедельные визиты в течение месяцев с 1 по 3 должны продолжаться, как описано выше, чтобы внимательно следить за здоровьем субъектов в

течение первых месяцев сопутствующей химиотерапии. На протяжении всего исследования не следует откладывать или пропускать ежемесячные введения доз исследуемого лекарственного средства из-за коррективов введения доз химиотерапевтических составов.

Оценки безопасности и эффективности проводятся при каждом визите.

Критерии включения (субъекты должны соответствовать всем следующим критериям):

1. Быть возрастом ≥ 18 лет.
2. Быть с впервые поставленным диагнозом AL-амилоидоз и ранее не подвергаемым лечению от него.
3. Костный мозг демонстрирует клональные плазматические клетки.
4. Подтвержденный диагноз AL-амилоидоз по следующим признакам:
 - гистохимическая диагностика амилоидоза, определяемого с помощью микроскопии в поляризационном свете зеленого материала с двойным лучепреломлением в образцах тканей, окрашенных Конго красным, ИЛИ по характерному внешнему виду, полученному при электронной микроскопии, а также подтверждающая иммуногистохимия или масс-спектроскопия AL-амилоидоза.
5. Подтвержденный диагноз AL-амилоидоз с помощью масс-спектрометрии или иммуноэлектронной микроскопии амилоидного материала при биопсии ткани, если субъект соответствует любому из следующих условий:
 - относится к негроидной расе или является афроамериканцем;
 - возрастом старше 75 лет с сопутствующей моноклональной гаммопатией;
 - имеет в анамнезе семейный амилоидоз и сопутствующую моноклональную гаммопатию или если субъект соответствует любому из перечисленных выше условий и имеет эхокардиографические признаки амилоидоза, подтвержденного биопсией амилоидоза с моноклональной гаммапатией и нет ткани, доступной для масс-спектрометрии или иммуноэлектронной микроскопии, субъект должен иметь результаты секвенирования генов, соответствующие транстиретину (TTR) дикого типа (например, нет мутации TTR) И должен иметь оценку 0 при сцинтиграфии с использованием технеций-99m-3,3-дифосфоно-1,2-пропанодикарбоновой кислоты (99mTc DPD; Rapezzi 2011), гидроксиметилдифосфонатом (99mTc HMDP; Galat 2015) или пирофосфата (99mTc PYP; Bokhari 2013).
6. Поражение сердца, определяемое по всем из следующих признаков:
 - Задokumentированные в прошлом или отмеченные в настоящее время клинические признаки и симптомы, подтверждающие диагноз сердечной недостаточности на фоне подтвержденного диагноза AL-амилоидоз в отсутствие альтернативного объяснения сердечной недостаточности;
 - Либо эндомиокардиальная биопсия, демонстрирующая AL-амилоидоз, либо эхокардиограмма, демонстрирующая среднюю толщину стенки левого желудочка во время диастолы > 12 мм в отсутствие других причин (например, тяжелой гипертонии, стеноза аорты), которые в достаточной мере объясняют степень утолщения стенки.
7. Подтвержденная стадия IV по Mayo, определяемая по следующему:
 - NT-proBNP ≥ 800 пг/мл;
 - Тропонин-T $> 0,03$ нг/мл и
 - dFLC ≥ 18 мг/дл.
8. Планируемая химиотерапия первой линии включает еженедельное подкожное введение бортезомиба.
9. Достаточный резерв костного мозга, функции печени и почек, что подтверждается следующим:
 - абсолютное количество нейтрофилов (ANC) $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$;
 - количество тромбоцитов $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$;
 - гемоглобин ≥ 9 г/дл;
 - общий билирубин ≤ 2 -кратной ($2 \times$) верхней границы нормы (xULN);
 - Аспартатаминотрансфераза (AST)/сывороточная глутаминовая шавелевоуксусная трансаминаза (SGOT) $\leq 3 \times \text{ULN}$;
 - Аланинаминотрансфераза (ALT)/сывороточная глутаминовая пировиноградная трансаминаза (SGPT) $\leq 3 \times \text{ULN}$;
 - Щелочная фосфатаза (ALP) $\leq 5 \times \text{ULN}$ (за исключением субъектов с гепатомегалией и изоферментами, специфичными для печени, а не костей);
 - Расчетная скорость клубочковой фильтрации (eGFR) ≥ 30 мл/мин/1,73 м² согласно уравнению рабочей группы по исследованию эпидемиологии хронических заболеваний почек (CKD-EPI);
10. Систолическое артериальное давление сидя 90-180 мм рт. ст.
11. Расстояние, проходимое во время каждого скрининга, 6MWT составляет ≥ 30 м и ≤ 550 м.
12. Женщины детородного возраста (WOCBP) должны иметь два отрицательных теста на беременность во время скрининга, второй в пределах 24 ч до первого введения исследуемого лекарственного средства, и должны дать согласие на использование высокоэффективных разрешенных врачом контрацептивов от момента скрининга до 90 дней после последнего введения исследуемого лекарственного средства.

13. Субъекты мужского пола должны быть стерилизованы хирургическим путем или должны дать согласие на использование высокоэффективных разрешенных врачом контрацептивов от момента скрининга до 90 дней после последнего введения исследуемого лекарственного средства.

14. Способность понимать и готовность подписать форму информированного согласия до начала любых процедур исследования.

Критерии исключения (субъекты не должны соответствовать ни одному из следующих критериев):

1. Не-AL-амилоидоз.

2. NT-proBNP >8 500 пг/мл.

3. Соответствует данному Международной рабочей группой по миеломам (IMWG) определению множественной миеломы

* Обратите внимание, что субъекты, которые соответствуют данному IMWG определению симптоматической множественной миеломы с признаками и/или симптомами, относящимися только к ассоциированному амилоидозу, потенциально являются пригодными для участия в исследовании после разрешения спонсора.

4. Субъект подходит для ASCT (аутологичной трансплантации стволовых клеток) или трансплантации органа во время исследования и планирует подвергнуться ей.

5. Симптоматическая ортостатическая гипотензия, которая по медицинскому заключению исследователя может повлиять на способность субъекта безопасно получить лечение или завершить оценки исследования.

6. Инфаркт миокарда, неконтролируемая стенокардия, тяжелые неконтролируемые желудочковые аритмии или электрокардиографические (ЭКГ) признаки острой ишемии в пределах 6 месяцев до визита в месяц 1 - день 1.

7. Тяжелый стеноз клапана (например, аортальный или митральный стеноз с площадью клапана <1,0 см²) или тяжелый врожденный порок сердца.

8. ЭКГ-признаки острой ишемии или аномалий активной проводящей системы за исключением любого из следующего:

АВ-блокады (атриовентрикулярной блокады) первой степени,

АВ-блокады второй степени типа 1 (типа Мобитца 1/типа Венкебаха),

Блокады правой или левой ножки пучка Гиса,

Фибрилляции предсердий с контролируемой частотой сокращений желудочков (неконтролируемая частота сокращений желудочков [>110 ударов в минуту] не допускается [определяется в среднем по трем ударам в отведении II или по трем репрезентативным ударам, если отведение II не является репрезентативным для ЭКГ в целом]);

9. Периферическая невропатия, оцениваемая по Общим терминологическим критериям для побочных эффектов Национального института рака (NCI-CTCAE) как степень 2 с болью, степень 3 или степень 4;

10. Субъект получает перорально или внутривенно антибиотики, противогрибковые или противовирусные составы в пределах 1 недели от месяца 1 - дня 1, за исключением профилактических пероральных средств.

11. Предварительное лечение гемопоэтическими факторами роста, переливание крови или продуктов крови в пределах 1 недели от месяца 1 - дня 1.

12. Предшествующая лучевая терапия в пределах 4 недель от месяца 1 - дня 1.

13. Серьезное хирургическое вмешательство в пределах 4 недель от месяца 1 - дня 1 или запланированное серьезное хирургическое вмешательство во время исследования.

14. Активное злокачественное новообразование, за исключением любого из следующего: достаточной мере пролеченной базальноклеточной карциномы, плоскоклеточного рака или рака шейки матки in situ,

достаточной мере пролеченного рака стадии I, в результате чего субъект в настоящее время находится в ремиссии и находился в ремиссии в течение 2 лет,

рака предстательной железы низкого риска с оценкой по шкале Глисона <7 и специфическим для предстательной железы антигеном <10 мг/мл,

любого другого рака, от которого субъект больше не страдает в течение ≥2 лет.

15. В анамнезе тяжелая аллергия на любой из компонентов биртамимаба, например моногидрат гистидина/L-гистидина гидрохлорида, дегидрат трегалозы или полисорбат 20, или в анамнезе побочные эффекты (АЕ), связанные с инфузией, степени ≥3 или гиперчувствительность к другому моноклональному антителу, или известная гиперчувствительность к дифенгидрамину (или его эквиваленту - H1-антигистамину) или ацетаминофену (или его эквиваленту - парацетамолу).

16. Наличие или наличие в анамнезе неконтролируемой активной инфекции ВИЧ, гепатита В или гепатита С.

17. Предшествующее лечение химиотерапией, направленной на плазматические клетки, биртамимабом, даратумумабом, 11-1F4, антителом против сывороточного амилоида Р, доксициклином для ами-

лоида или другой проходящей клинические испытания терапией, направленной на амилоид.

18. Лечение другим проходящим клинические испытания средством в пределах 30 дней от месяца 1 - дня 1.

19. Беременные или кормящие женщины.

20. Любое состояние, которое может помешать проведению исследования, или лечение, которое может помешать проведению исследования или которое по мнению исследователя неприемлемо повысит риск у субъекта в результате участия в исследовании.

21. Субъект находится под законной опекой.

22. В анамнезе эпилепсия или судорожные приступы, за исключением фебрильных судорог у детей.

23. Макроглобулинемия Вальденстрема и/или IgM-моноклональная гаммапатия.

Исследуемое лекарственное средство

Исследуемое лекарственное средство состоит из биртамимаба (24 мг/кг), поставляемого в виде стерильной лиофилизированной лекарственной формы во флаконе 20/25 мл, содержащем 500 мг биртамимаба. Каждый флакон восстанавливается 9,6 мл стерильной воды для инъекций (WFI) до концентрации 50 мг/мл, в результате чего получается забуференный изотонический раствор без консервантов. Исследуемое лекарственное средство вводят каждые 28 дней в виде начальной внутривенной инфузии продолжительностью 120 (\pm 10) мин. Если субъект переносит начальную инфузию, последующие инфузии могут проводиться в течение 60 (\pm 10) мин. Продолжительность инфузии может быть увеличена на более длительный период времени, если и когда это клинически показано. Между дозами требуется минимум 21 день.

Премедикация: все субъекты получают премедикацию для каждой дозы исследуемого лекарственного средства с использованием 25 мг дифенгидрамина (или эквивалентной дозы H1-антигистамина) и 650 мг ацетаминофена (или эквивалентной дозы парацетамола) в пределах 30-90 мин до введения исследуемого лекарственного средства.

Химиотерапия в качестве стандартной медицинской помощи: Все пациенты получают сопутствующую химиотерапию в качестве стандартной медицинской помощи, которая должна включать бортезомиб, вводимый еженедельно подкожно для начальной схемы химиотерапии первой линии. Последующие схемы химиотерапии могут быть назначены в соответствии со стандартом медицинской помощи по усмотрению исследователя. Требуется профилактика против вирусов.

Статистические соображения

Анализ популяций.

Популяция с "намерением лечиться" (ITT) включает всех субъектов с AL-амилоидозом стадии IV по Mayo, которые получают любое количество исследуемого лекарственного средства. ITT-популяция является первичной популяцией, используемой для анализов эффективности и безопасности.

Анализ эффективности.

Первичный анализ: Первичной конечной точкой является время до смерти по любым причинам. Для смертности по любым причинам учитываются все случаи смерти, произошедшие после первой инфузии исследуемого лекарственного средства (дня 1 исследования последнего визита последнего субъекта исследования (LSLV)). Используя экспоненциальную модель выживаемости, оценивается ожидаемый процент выживаемости через 9 месяцев. Используя точный биномиальный тест, ожидаемый процент выживаемости сравнивается с историческим контрольным значением 49%.

Ключевые вторичные анализы эффективности:

Если первичный анализ дает результат в пользу биртамимаба, то данные для субъектов со стадией IV по Mayo, получавших плацебо плюс SOC, из исследования NEOD001 CL0002 [VITAL], используются для сравнения: (1) изменение оценки PCS, определяемой по SF-36v2, от исходного уровня к месяцу 9 и/или (2) изменение расстояния (в мх) в 6MWT от исходного уровня к месяцу 9. Для обеих этих переменных вычисляется изменение от исходного уровня к месяцу 9 и 95% доверительный интервал. Если нижние границы доверительных интервалов превышают наблюдаемые значения из группы плацебо в VITAL, то в исследовании делается вывод о том, что биртамимаб превосходит контроль.

Таблица 7. Схема мероприятий

Оценки	Скрининг ¹		Месяц 1		Месяц 2		Месяц 3		Месяцы 6, 9, 12 и т.д. (каждый 3-ий месяц)	Все другие месяцы	ЕОТ/ЕТД ³
	С дня 28 до дня -1	День -2 или день -1	День 1	Дни 8, 15, 22 (±2)	День 1 (±2)	Дни 8 ² , 15, 22 ² (±2)	День 1 (±2)	Дни 8 ² , 15 ² , 22 ² (±2)			
Письменное информированное согласие	X										
Проверка пригодности для участия в исследовании	X										
История болезни ⁴	X										
Подтверждение AL-амилоидоза ⁵	X										
Медицинское обследование по SF-36v2 ⁶		X			X		X		X		X
Эхокардиограмма	X ⁷								Каждый 6-ой месяц ⁷		X ⁷
ЭКГ в 12 отведениях в трех повторах ⁸	X		X		X		X		X		X
Полный физический осмотр (PE) ⁹	X										X
Ориентированный на			X		X		X		X	X	

симптомы PE ¹⁰										
Класс в соответствии с NYHA	X		X	X		X		X	X	X
Местная лаборатория										
Гематология & Химия ¹¹			X	X	X ¹²	X	X ¹²	X	X	
Тест с использованием сыворотки/мочи на беременность (WOCBP)			X ¹³	X ¹⁴		X ¹⁴		X ¹⁴	X ¹⁴	X ¹⁵
Центральная лаборатория¹⁶										
Гематология & Химия	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Амилаза	X	X		X		X		X	X	X
Коагуляция ¹⁷		X		X		X		X	X	X
Комплекменты C ₃ , C ₄		X				X		X		X
Тропонин T	X	X		X		X		X	X	X
NT-проBNP ¹⁸	X	X		X		X		X	X	X
Триптаза		X								
Сводные легкие цепи в сыворотке (sFLC)	X	X		X		X		X	X	X
Сывороточный тест на беременность (WOCBP)	X									X
Анализ мочи	X	X		X		X		X	X	X
Тест с 6-минутной ходьбой (6MWT) ¹⁹	X ²⁰	X ²⁰				X		X		X
Биоаналитическая лаборатория										

Образец на антитела против биртамимаба (перед введением дозы)			X	X		X		X	X	X	
Архивный образец (перед введением дозы) ²¹			X	X		X		X	X	X	
Премедикация ²²			X	X		X		X	X		
Основные показатели состояния организма ²³	X		X	X	X	X	X	X	X	X	
Инфузия исследуемого лекарственного средства ²⁴			X	X		X		X	X		
Химиотерапия & Профилактика от вирусов ²⁵			X ²⁶	X ²⁶	X ²⁶	X ^{26,27}	X ²⁶	X ²⁷	X ²⁶	X ²⁶	
Оценка побочных эффектов	X	X	X	X	X	X ¹²	X	X ¹²	X	X	X ²⁸
Сопутствующие лекарственные средства	X	X	X	X	X	X ¹²	X	X ¹²	X	X	X
Оценка жизненного статуса											X ²⁹

BP (АД) = артериальное давление; ЭКГ=электрокардиограмма; EOI=конец инфузии; EOT=конец лечения; ETD=Раннее прекращение лечения; HR (ЧСС) = частота сердечных сокращений; NT proBNP=N-концевой натрийуретический пропептид головного мозга; NYHA=Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация; PE=физический осмотр; RR=интенсивность дыхания; SC=подкожный; 6MWT=тест с 6-минутной ходьбой; SF 36v2=анкета Short Form-36 версии 2; ULN=верхняя граница нормы; WOCBP=женщины детородного возраста.

Примечания к табл. 7:

1. 28-дневный период скрининга может быть продлен с одобрения медицинского наблюдателя. Результаты отдельных тестов, которые не соответствуют условиям пригодности для участия в исследовании, могут быть повторены, за исключением 6MWT; полный рескрининг разрешен один раз для каждого субъекта.

2. Включающая бортезомиб химиотерапия цикла 2 - дни 8 и 22 и цикла 3 - дни 8, 15 и 22 должна проводиться исследователем в исследовательском центре, если у субъекта возникает значительную токсичность; в противном случае она может проводиться участковым врачом по усмотрению исследователя.

3. Визит для EOT/ETD через 28-35 дней после последнего введения исследуемого лекарственного средства.

4. Получите полный кардиологический, гематологический и онкологический анамнез; кроме того, для всех других состояний получите соответствующий анамнез за последние 5 лет (включая все серьезные госпитализации и хирургические вмешательства), а также текущее медицинское состояние субъекта.

5. Результаты масс-спектрометрического типирования тканей, иммуноэлектронной микроскопии, секвенирования генов и/или сцинтиграфии с использованием 99mTc должны быть получены до рандомизации для оценки пригодности для участия в исследовании для субъектов, идентифицированных в пределах критерия включения № 5.

6. Во время визитов, когда должно проводиться анкетирование по SF-36v2 (приложение 4), анкетирование по SF-36v2 необходимо проводить до проведения каких-либо других оценок исследования в этот день.

7. Если эхокардиограмма была записана в пределах 90 дней до дня -28 скрининга, ее не нужно повторять во время скрининга, и предыдущий результат может быть использован для определения пригодности для участия в исследовании. После скрининга проведите эхокардиографические исследования каждые 6 месяцев в пределах 10 дней до дня 1; повторите при визите для EOT/ETD, если это исследование

не было выполнено в пределах 60 дней до визита. Чтобы быть подходящим для дополнительного анализа изображений сердца, субъект должен иметь 4-камерную проекцию, двухмерную эхокардиограмму с доплеровским анализом.

8. ЭКГ следует проводить в трех повторах следующим образом: месяц 1 - день 1: в пределах 30 мин до введения дозы и через 1 ч (± 15 мин) после EOI; Все другие визиты (месяцы 1, 2, 3 и каждые 3 месяца, начиная с месяца 6): в пределах 30 мин до введения дозы или в любое время в дни без инфузии. Лекарственные средства, назначаемые для профилактики побочных эффектов, вызванных химиотерапией, не следует вводить до завершения ЭКГ после инфузии.

9. Полный физический осмотр (PE) включает измерение роста (только во время скрининга), веса и обследование следующего: общего внешнего вида; головы, ушей, глаз, носа и горла; шеи; кожи; сердечно-сосудистой системы; дыхательной системы; желудочно-кишечной системы; и нервной системы. Проведите оценку макроглоссии, поднижнечелюстных узлов/припухлости, аденопатии, экхимозов, размера печени/селезенки (пальпируемая +/-), асцита (+/-) и отека (который следует количественно оценить по шкале от 0 до 4).

10. Ориентированный на симптомы физический осмотр должен соответствовать клиническим показаниям, а также включать измерение веса и оценку макроглоссии, поднижнечелюстных узлов/припухлости, аденопатии, экхимозов, размера печени/селезенки (пальпируемая +/-), асцита (+/-) и отека (который следует количественно оценить по шкале от 0 до 4).

11. Полученные в местной лаборатории результаты исследований по гематологии и химии будут использоваться для ведения пациентов и должны быть рассмотрены для оценки безопасности до проведения химиотерапии, но не будут собираться в электронных формах отчетов о случаях или в клинической базе данных.

12. Выполняйте только в том случае, если субъект возвращается в исследовательский центр для этого визита.

13. Используйте местную лабораторию для проведения сывороточного теста на беременность в пределах 24 ч до введения исследуемого лекарственного средства в месяц 1 - день 1.

14. Перед введением исследуемого лекарственного средства сделайте местный тест на беременность.

15. Получите в местной лаборатории сывороточный тест на беременность через 90 (± 5) дней после последнего введения исследуемого лекарственного средства.

16. Проведите сбор образцов для центральной лаборатории до 6MWT, если они будут выполнены в тот же день.

17. Собирайте данные, касающиеся PT (протромбинового времени)/INR (международного нормализованного коэффициента) и PTT (частичного времени тромбопластина), в каждый момент времени.

18. Исследование на NT-proBNP должно быть проведено до проведения 6MWT, если он проводится в тот же календарный день.

19. Субъекты должны планировать возможность возвращения в один и тот же клинический центр для каждого 6MWT от первого скрининга до месяца 9. 6MWT после исходного может быть проведен в тот же календарный день, когда вводят исследуемое лекарственное средство (т.е. месяцы 3, 6, 9 и т.д.) при условии, что образец для определения NT-proBNP отбирается до проведения 6MWT, а 6MWT завершается до начала инфузии исследуемого лекарственного средства. Проведите сбор данных, касающихся BP (АД) и HR (ЧСС), до и после проведения 6MWT.

20. Первый 6MWT в ходе скрининга должен быть проведен между днями -28 и -5, за по меньшей мере 4 дня до второго 6MWT в ходе скрининга, который должен быть проведен в пределах 2 дней до визита в месяц 1 - день 1 (т.е. в день - 2 или день -1).

21. Архивные образцы сыворотки будут собираться только у тех субъектов, которые дали согласие на сбор и архивирование своих образцов для будущего корреляционного исследования.

22. Все субъекты должны получить 25 мг дифенгидрамина (или эквивалентную дозу H1-антигистамина) и 650 мг ацетаминофена (или эквивалентную дозу парацетамола) в пределах 30-90 мин до начала инфузии.

23. Основные показатели состояния организма включают BP (АД), HR (ЧСС), RR и температуру; проводите оценку в одном и том же положении для всех моментов времени после того, как субъект находился в состоянии покоя ≥ 5 мин. Оценки перед введением дозы следует проводить после проведения премедикации. Скрининг и дни без инфузии: в любое время; месяц 1 - день 1: в пределах 30 мин до введения дозы, в середине инфузии (т.е. приблизительно через 60 мин после начала инфузии), сразу после EOI (+10 мин), через 0,5 ч (± 10 мин) после EOI и через 1 ч (± 10 мин) после EOI. Все остальные месяцы - день 1: в пределах 30 мин до введения дозы, EOI (+10 мин) и через 1 ч (± 10 мин) после EOI.

24. За субъектами следует внимательно следить в течение 90 (± 10) мин после завершения инфузии исследуемого лекарственного средства. Исследователь может увеличить это стандартное время слежения, если сочтет это целесообразным или в соответствии с местными стандартами. В случае возникновения каких-либо клинических проблем или подозрительных признаков или симптомов после инфузии,

субъект будет оставаться под наблюдением до тех пор, пока исследователь сочтет это целесообразным.

25. Химиотерапия первой линии должна быть схемой, включающей бортезомиб, при этом бортезомиб вводят еженедельно, подкожно, в соответствии с утвержденными данными о назначении и местной институциональной практикой. Требуется профилактика против вирусов. Если химиотерапия проводится в тот же день, что и введение исследуемого лекарственного средства, химиотерапия должна проводиться после периода наблюдения после инфузии лекарственного средства. Количество циклов химиотерапии первой линии и последующих схем химиотерапии будет назначаться в соответствии со стандартом медицинской помощи по усмотрению исследователя.

26. Бортезомиб должен вводиться в исследовательском центре в течение цикла 1 - дни 1, 8, 15 и 22; цикла 2 - дни 1 и 15 и в день 1 последующих циклов, после обследования в местной лаборатории, введения исследуемого лекарственного средства и периода наблюдения после инфузии лекарственного средства.

27. Химиотерапия в течение цикла 2 - дни 8 и 22 и цикла 3 - дни 8, 15 и 22 может проводиться участковым врачом с посещением субъекта на дому медицинским работником, спонсируемым Prothena, в пределах 1 дня до или перед введением дозы в день каждого введения дозы бортезомиба для получения основных показателей жизнедеятельности организма, образцов крови для исследований в центральной лаборатории и биоаналитических образцов (если применимо). Если бортезомиб вводят в понедельник, визит с целью медицинской помощи на дому может состояться в предшествующую пятницу. Если во время цикла 1 возникает значительная токсичность, субъект должен вернуться в исследовательский центр для визитов в цикле 2 и цикле 3 до тех пор, пока исследователь сочтет целесообразным введение на месте.

28. О новых SAE, произошедших после визита для ЕОТ/ЕТД или >28 дней после последнего введения исследуемого лекарственного средства, в зависимости от того, что наступит позже, будет сообщаться спонсору или его уполномоченному лицу только в том случае, если, по мнению исследователя, SAE связан с каким-либо протокольным вмешательством (т.е. связан с процедурой исследования или предыдущим воздействием исследуемого лекарственного средства).

29. Для всех субъектов, получивших дозу исследуемого лекарственного средства, проводите оценку жизненного статуса приблизительно через 3 месяца после последнего визита субъекта и приблизительно каждые 3 месяца после этого.

Таблица 8. Схема мероприятий для субъектов, которые досрочно прекратили введение исследуемого лекарственного средства, но согласились вернуться для проведения оценок после визита для ЕТД

Оценки	Месяцы 3, 6, 9, 12 День 1 (± 5) ¹	Каждый третий месяц после месяца 12 ² (например, месяцы 15, 18, 21) День 1 (± 5)	Каждые 3 месяца после последнего визита
Медицинское обследование по SF-36v2 ³	X		
Эхокардиограмма	Месяцы 6 и 12 ⁴		
ЭКГ в 12 отведениях в трех повторах ⁵	X		
Ориентированный на симптомы PE ⁶	X		
Класс в соответствии с NYHA	X		
Местная лаборатория			
Сывороточный тест на беременность (WOCBP)	X ⁷		
Центральная лаборатория⁸			
Гематология & Химия	X		
Амилаза	X		
Коагуляция ⁹	X		

Комплементы C ₃ , C ₄	X		
Тропонин Т	X		
NT-proBNP	X		
Сводные легкие цепи в сыворотке (sFLC)	X		
Анализ мочи	X		
Тест с 6-минутной ходьбой (6MWT)	X	X ¹⁰	
Биоаналитическая лаборатория			
Образец на антитела против NEOD001 ¹¹	X		
Основные показатели состояния организма	X ¹²	X ¹⁰	
Оценка побочных эффектов	X ¹³	X ^{10, 13}	
Сопутствующие лекарственные средства	X	X ¹⁰	
Состояние здоровья & Госпитализации	X ¹⁴	X ^{10, 14}	X ^{10, 13, 14}
Оценка жизненного статуса			X ¹⁵

BP (АД) = артериальное давление; ЭКГ=электрокардиограмма; ETD=Раннее прекращение лечения; HR (ЧСС) = частота сердечных сокращений; NT proBNP=N-концевой натрийуретический пропептид головного мозга; NYHA=Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация; PE=физический осмотр; RR=интенсивность дыхания; 6MWT=тест с 6-минутной ходьбой; SF 36v2=анкета Short Form-36 версии 2; WOCBP=женщины детородного возраста.

Примечания к табл. 8:

1. Если субъект прекращает введение исследуемого лекарственного средства до окончания исследования, но желает продолжить участие в визитах с целью исследования, субъект должен осуществить визит для ETD в пределах 28-35 дней после последнего введения исследуемого лекарственного средства, а затем иметь оценки, выполняемые каждый третий месяц (т.е. месяцы 3, 6, 9 и 12 месяцы, или все что остается от этих визитов). Все визиты после визита для ETD должны происходить по схеме, т.е. в то время, когда визит мог бы состояться, если бы субъект оставался на исследуемом лекарственном средстве.

2. Если субъект желает вернуться в исследовательский центр, в противном случае субъекты получают оценку жизненного статуса.

3. Проводите анкетирование по SF-36v2 до выполнения каких-либо других оценок исследования в день его проведения.

4. Выполните эхокардиограмму в пределах 10 дней до дня 1 месяцев 6 и 12.

5. ЭКГ следует проводить в трех повторах.

6. Ориентированный на симптомы физический осмотр должен соответствовать клиническим показателям, а также включать определение веса и оценку макрогемоглобинемии, поднижнечелюстных узлов/припухлости, аденопатии, экхимозов, размера печени/селезенки (пальпируемая +/-), асциты (+/-) и отека (который следует количественно оценить по шкале от 0 до 4).

7. Получите в местной лаборатории сывороточный тест на беременность через 90 (± 5) дней после последнего введения исследуемого лекарственного средства.

8. Выполните сбор образцов для центральной лаборатории до 6MWT, если он будет выполняться в тот же день.

9. Выполняйте сбор данных, касающихся PT (протромбинового времени)/INR (международного нормализованного коэффициента) и PTT (частичного времени тромбопластина), в каждый момент времени.

10. Через 12 месяцев, если субъект желает вернуться в исследовательский центр, выполняйте или собирайте следующий каждый третий месяц (например, месяцы 15, 18, 21): данные по 6MWT (который включает BP и HR до и после проведения 6MWT), побочные эффекты, сопутствующие лекарственные средства, общее состояние здоровья, а также подробности любых госпитализаций.

11. Выполните сбор образцов, если в предыдущем образце было установлено присутствие антител против NEOD001, или если субъект прекратил лечение из-за подозреваемой иммунологической реакции.

12. Измеряйте BP (АД), HR (ЧСС), RR и температуру в любое время во время визита.

13. О новых SAE, произошедших после визита для EOT/ETD или >28 дней после последнего введения исследуемого лекарственного средства, в зависимости от того, что наступит позже, будет сообщаться спонсору или его уполномоченному лицу только в том случае, если, по мнению исследователя, SAE связан с каким-либо протокольным вмешательством (т.е. связан с процедурой исследования или предыдущим воздействием исследуемого лекарственного средства).

14. Обо всех случаях госпитализации и смерти, произошедших в этот период, необходимо сообщать спонсору или его уполномоченному лицу.

15. Проведите оценку жизненного статуса приблизительно через 3 месяца после последнего визита субъекта и приблизительно каждые 3 месяца после этого.

Раскрытие каждого патента, патентной заявки и публикации, приведенных здесь, таким образом полностью включено сюда посредством ссылки. Хотя это изобретение было раскрыто со ссылкой на конкретные варианты осуществления, другие варианты осуществления и варианты этого раскрытия могут быть разработаны другими специалистами в данной области техники без отклонения от истинной сущности и объема настоящего изобретения. Прилагаемая формула изобретения включает все такие варианты осуществления и эквивалентные варианты.

Последовательности

SEQ ID NO:01 - Последовательность гуманизованного антитела, содержащего мышиные и человеческие остатки, (гуманизованная переменная область легкой цепи антитела 2A4, вариант 3)

DVVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLVHSTGNTYLHWYLRKPGQSPQLLIYK
VSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPFTFGGGTKVEIK

SEQ ID NO:02 - Последовательность гуманизованного антитела, содержащего мышиные и человеческие остатки, (гуманизованная переменная область тяжелой цепи антитела 2A4, вариант 3)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTYAMYWIRQAPGKGLEWVARIRSK
SNNYAIYYADSVKDRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARPYSDSFAYWGQG
TLVTVSS

SEQ ID NO:03 - CDR1 VL 2A4

RSSQSLVHSTGNTYLH

SEQ ID NO:04 - CDR2 VL 2A4

KVSNRFS

SEQ ID NO:05 - CDR3 VL 2A4

SQSTHVPFT

SEQ ID NO:06 - CDR1 VH 2A4

GFTFTYAMY

SEQ ID NO:07 - CDR2 VH 2A4

RIRKSNNYAIYYADSVKD

SEQ ID NO:08 - CDR3 VH 2A4

PYSDSFAY

SEQ ID NO:09 - CDR1 VL 7D8

RSSLSLVHSTGNTYLH

SEQ ID NO:10 - Последовательность гуманизованного антитела, содержащего мышиные и человеческие остатки, (гуманизованная легкая цепь каппа антитела 2A4)

DVVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLVHSTGNTYLHWYLRKPGQSPQLLIYK
VSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPFTFGGGTKVEIKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:11 - Последовательность гуманизованного антитела, содержащего мышиные и человеческие остатки, (гуманизованная тяжелая цепь антитела 2A4 изотипа IgG1, вариант 1 (аллотипа G1m1))

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMYWIRQAPGKGLEWVARIRSK
 SNNYAIYYADSVKDRFTISRDDS KNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARPYSDSFAYWGQG
 TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
 PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCP
 APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
 KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
 VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY
 SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:12 - Последовательность гуманизованного антитела, содержащего мышиные и человеческие остатки, (гуманизованная тяжелая цепь антитела 2A4 изотипа IgG1, вариант 2 (аллотипа G1m3))

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMYWIRQAPGKGLEWVARIRSK
 SNNYAIYYADSVKDRFTISRDDS KNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARPYSDSFAYWGQG
 TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
 PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCP
 APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
 KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
 VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY
 YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:13 - Последовательность гуманизованного антитела, содержащего мышиные и человеческие остатки, (гуманизованная тяжелая цепь антитела 2A4 изотипа IgG2)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMYWIRQAPGKGLEWVARIRSK
 SNNYAIYYADSVKDRFTISRDDS KNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARPYSDSFAYWGQG
 TLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
 PAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKCCVECPAPP
 VAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT
 KPR EEQFNSTFRVSVLTVVHQQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTL
 PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKL
 TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:14 - Варибельная область легкой цепи [каппа] моноклонального антитела 11-1F4

DVVMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHRNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYK
 VSNRFGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGLYFCFQTTYVPNTFGGGTKLEIK

SEQ ID NO:15 - Варибельная область тяжелой цепи моноклонального антитела 11-1F4

QVQLKESGPGLVAPSQSLITCTVSGFSLSSYGVSWVRQPPGKGLEWLGVIWGD

GSTNYKPNLMSRSLISKDISKSQVLFKLNLSLQTDDEATYYCVTLDYWGQGTSVTVSS

SEQ ID NO:16 - CDR1 легкой цепи моноклонального антитела 11-1F4

RSSQSLVHRNGNYTLH

SEQ ID NO:17 - CDR2 легкой цепи моноклонального антитела 11-1F4

LVSNRFS

SEQ ID NO:18 - CDR3 легкой цепи моноклонального антитела 11-1F4

FNTTYVPNT

SEQ ID NO:19 - CDR1 тяжелой цепи моноклонального антитела 11-1F4

SYGVSW

SEQ ID NO:20 - CDR2 тяжелой цепи моноклонального антитела 11-1F4

VIWGDGSTNYHPNLSRSLIS

SEQ ID NO:21 - CDR3 тяжелой цепи моноклонального антитела 11-1F4

LDY

SEQ ID NO:22 - Варибельная область легкой цепи [каппа] моноклонального антитела 11-1F4

gatgttgtga tgacccaaac tccactctcc ctgctgtca gtcttgaga tcaagcctcc 60
atctcttga gatctagca gagccttga catagaaatg gaaacaccta ttacattgg 120
tacctgcaga agccaggcca gtctcaaaag ctctgatct acaaaagttc caaccgattt 180
tctgggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcagga cagattcac actcaagatc 240
agcagagtgg aggctgagga ttgggactt tattctgtt tcaaacactc atatgtccg 300
aacacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaa 336

SEQ ID NO:23 - Варибельная область тяжелой цепи моноклонального антитела 11-1F4

caggtgcagc tgaaggagtc aggacctggc ctggtggcgc cctcacagag cctgtccatc 60
acatgcactg tctcagggtt ctcaataagc agctatggtg taagctgggt tcgccagcct 120
ccaggaagg gtctggagtg gctgggagta atatggggtg acgggagcac aaattatcat 180
ccaaatcga tctccagact gagtatcagc aaggatattt ccaagacca agttctctc 240
aaactgaata gtctgcaaac tgatgacaca gccacgtact actgtgtcac cttcgactac 300
tgggtcaag gaacctcagt caccgtctcc tca

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение антитела, содержащего варибельную область тяжелой цепи, содержащую CDR тяжелой цепи с SEQ ID NO: 6, 7 и 8, и варибельную область легкой цепи, содержащую CDR легкой цепи с SEQ ID NO: 3, 4 и 5, в получении лекарственного средства для лечения AL-амилоидоза у пациента, причем пациент был предварительно выбран как имеющий:

- AL-амилоидоз стадии IV по Майо;
- проходимое за 6 мин расстояние (6MWD) ≥ 150 м на исходном уровне и фракцию выброса (EF) $> 50\%$ на исходном уровне;
- стадию IV AL-амилоидоза по Майо и EF $> 50\%$ на исходном уровне или
- стадию IV AL-амилоидоза по Майо, 6MWD ≥ 150 м на исходном уровне и EF $> 50\%$ на исходном уровне.

2. Применение по п.1, в котором пациент был предварительно выбран как имеющий AL-амилоидоз стадии IV по Майо.

3. Применение по п.1, в котором пациент был предварительно выбран как имеющий 6MWD ≥ 150 м на исходном уровне и EF $> 50\%$ на исходном уровне.

4. Применение по п.1, в котором пациент был предварительно выбран как имеющий AL-амилоидоз стадии IV по Майо, 6MWD ≥ 150 м на исходном уровне и EF $> 50\%$ на исходном уровне.

5. Применение по п.1, в котором пациент был предварительно выбран как имеющий AL-амилоидоз стадии IV по Майо и EF $> 50\%$ на исходном уровне.

6. Применение по любому из пп.1-5, в котором антитело является гуманизированным.

7. Применение по любому из пп.1-6, в котором варибельная область легкой цепи включает аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 1.

8. Применение по любому из пп.1-6, в котором варибельная область тяжелой цепи включает аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 2.

9. Применение по любому из пп.1-6, в котором варибельная область легкой цепи включает аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 1, а варибельная область тяжелой цепи включает аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 2.

10. Применение по любому из пп.1-6, в котором антитело представляет собой биртамимаб.

11. Применение по любому из пп.1-10, в котором пациенту впервые поставлен диагноз AL-

амилоидоз и его не лечили от него.

12. Применение по любому из пп.1-10, в котором пациент ранее получал или одновременно получает лечение с использованием мелфалана, преднизона, дексаметазона, бортезомиба, циклофосфамида, леналидомида, доксорубина, доксициклина, даратумумаба, аутологичной трансплантации или их комбинации.

13. Применение по любому из пп.1-10, в котором пациент ранее получал или одновременно получает лечение циклофосфамидом, бортезомибом и дексаметазоном.

14. Применение антитела, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR тяжелой цепи с SEQ ID NO: 6, 7 и 8, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR легкой цепи с SEQ ID NO: 3, 4 и 5, в получении лекарственного средства для снижения риска смерти у пациента с AL-амилоидозом по меньшей мере на 45%, причем пациент был предварительно выбран как имеющий: (a) AL-амилоидоз IV стадии по Майо, (b) 6MWD \geq 150 м на исходном уровне и EF > 50% на исходном уровне или (c) AL-амилоидоз IV стадии по Майо и EF > 50% на исходном уровне.

15. Применение по п.14, в котором пациент был предварительно выбран как имеющий AL-амилоидоз IV стадии по Майо.

16. Применение по п.14, в котором пациент был предварительно выбран как имеющий 6MWD, превышающий или равный 150 м на исходном уровне и EF > 50% на исходном уровне.

17. Применение по п.14, где пациент был предварительно выбран как имеющий AL-амилоидоз IV стадии по Майо и EF > 50% на исходном уровне.

18. Применение по любому из пп.14-17, в котором риск смерти представляет собой риск смертности по любым причинам.

19. Применение по любому из пп.14-17, в котором риск смерти представляет собой риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

20. Применение по любому из пп.14-19, в котором антитело представляет собой гуманизированное антитело.

21. Применение по любому из пп.14-20, в котором вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 1.

22. Применение по любому из пп.14-20, в котором вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 2.

23. Применение по любому из пп.14-20, в котором вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 1, а вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 2.

24. Применение по любому из пп.14-20, в котором антителом является биртамимаб.

25. Применение по любому из пп.14-24, в котором пациент демонстрирует улучшение оценки физических компонентов (PCS), определяемой с помощью краткого обследования в виде анкеты из 36 пунктов (SF-36) или по анкете SF-36v2, после лечения антителом.

26. Применение антитела, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR тяжелой цепи с SEQ ID NO: 6, 7 и 8, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR легкой цепи с SEQ ID NO: 3, 4 и 5, в получении лекарственного средства для увеличения проходимого за 6 мин расстояния (6MWD) у пациента с AL-амилоидозом, причем пациент был предварительно выбран как имеющий 6MWD \geq 150 м на исходном уровне и EF > 50% на исходном уровне.

27. Применение по п.26, в котором антитело представляет собой гуманизированное антитело.

28. Применение по п.26 или 27, в котором вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 1.

29. Применение по п.26 или 27, в котором вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 2.

30. Применение по п.26 или 27, в котором вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 1, а вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 2.

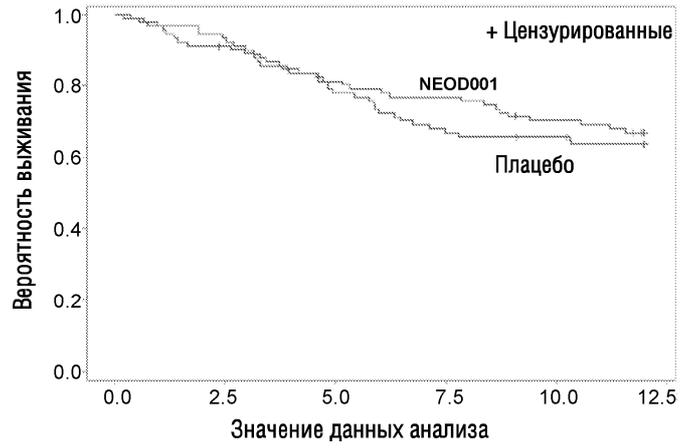
31. Применение по п.26 или 27, в котором антитело представляет собой биртамимаб.

32. Применение по любому из пп.1-31, в котором эффективную дозу антитела следует вводить из фармацевтического состава, содержащего антитело в концентрации в диапазоне от 1 до 100 мг/мл.

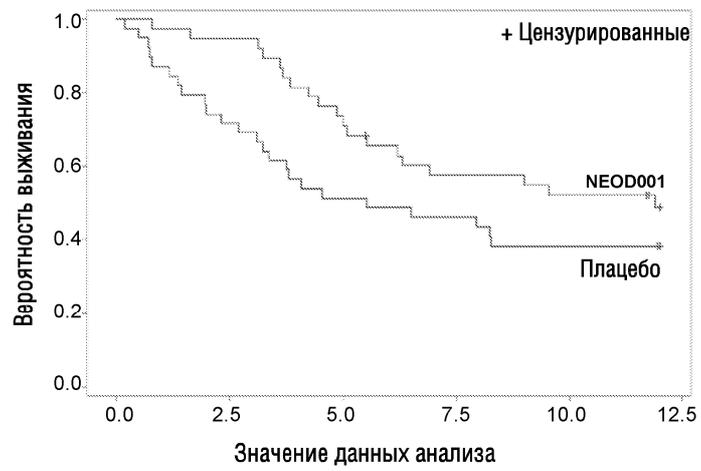
33. Применение по любому из пп.1-32, в котором доза составляет от 0,5 до 30 мг/кг и антитело следует вводить внутривенно или подкожно с частотой от еженедельно до ежеквартально.

34. Применение по п.32 или 33, в котором антитело присутствует в концентрации 50 мг/мл.

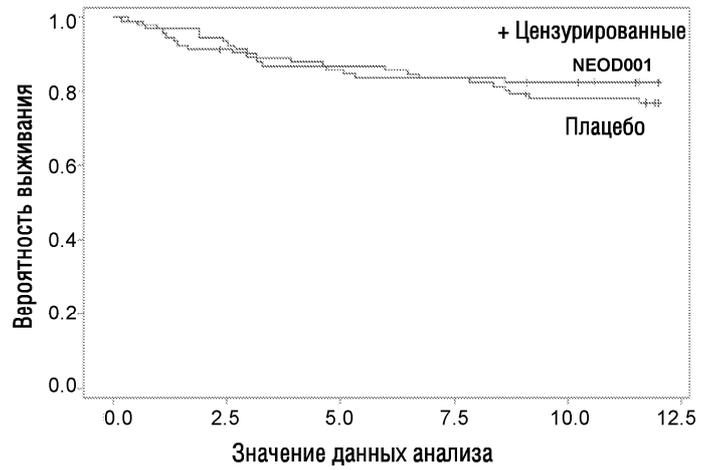
35. Применение по п.33 или 34, в котором доза составляет 24 мг/кг и антитело следует вводить внутривенно каждые 28 дней.



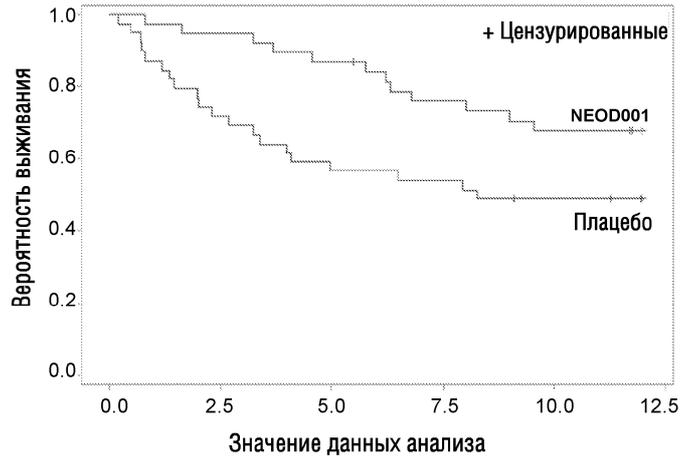
Фиг. 1А



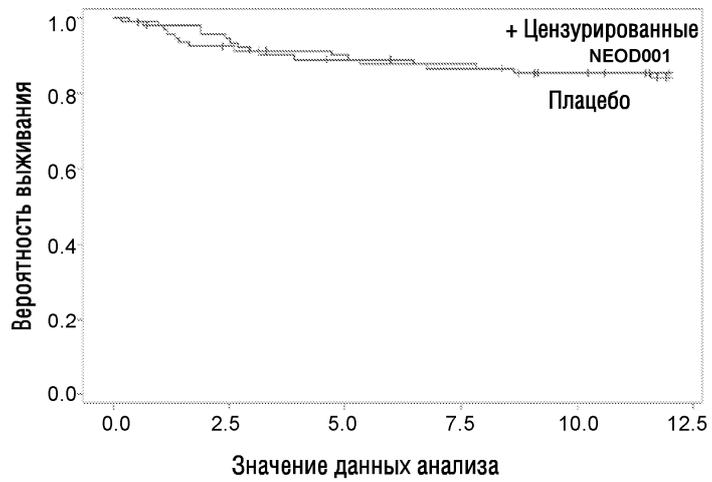
Фиг. 1В



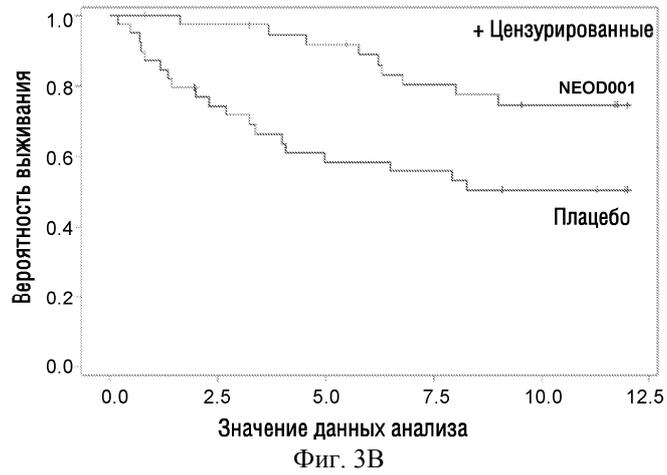
Фиг. 2А



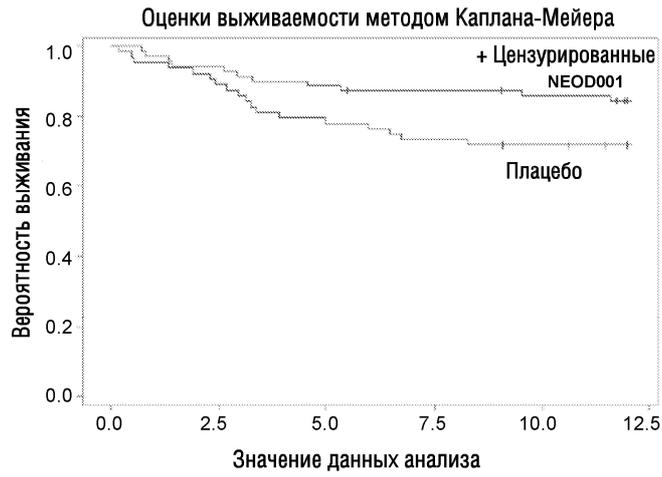
Фиг. 2В



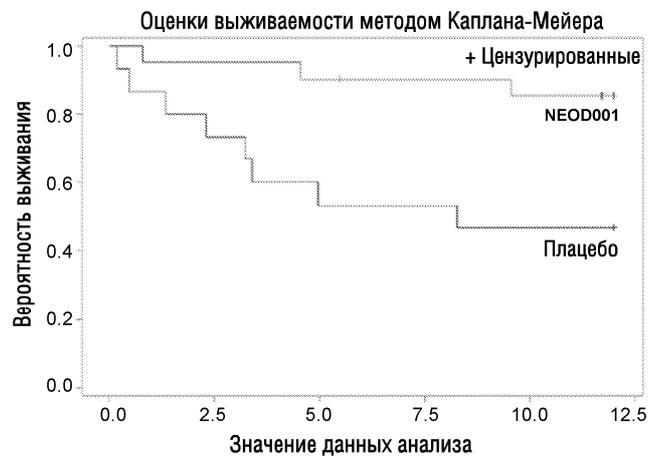
Фиг. 3А



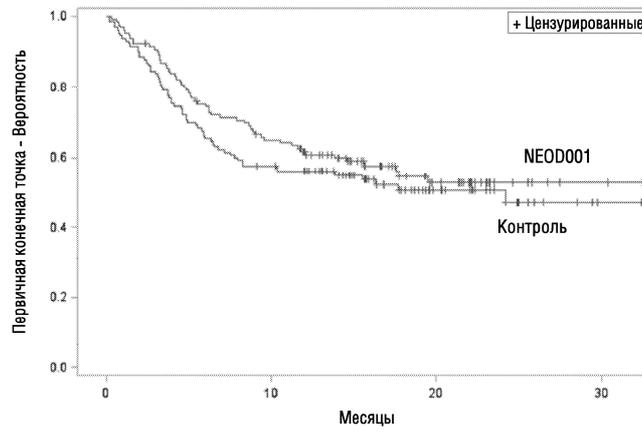
Фиг. 3В



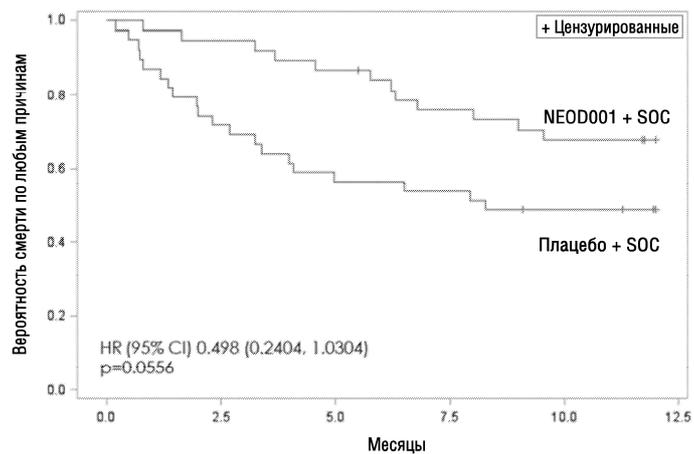
Фиг. 4А



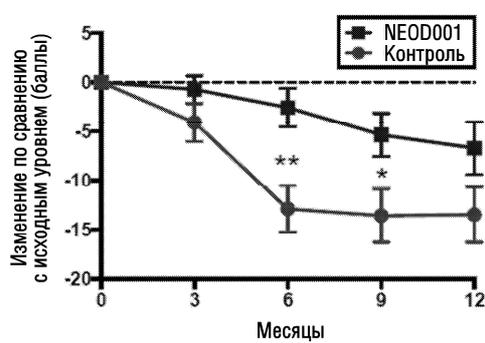
Фиг. 4В



Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7

