

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491530 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.11.08

(51) Int. Cl. C07K 16/42 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2023.01.11

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ AL-АМИЛОИДОЗА

(31) 63/298,396

(32) 2022.01.11

(33) US

(86) PCT/US2023/060503

(87) WO 2023/137342 2023.07.20

(88) 2023.09.07

(71) Заявитель:
ПРОТЕНА БИОСАЙЕНСИС
ЛИМИТЕД (IE)

(72) Изобретатель:

Кинни Джин, Заго Вагнер,
Трипуранени Радхика, Кэрл Кэрл
(US)

(74) Представитель:

Харин А.В., Буре Н.Н., Стойко Г.В.,
Галухина Д.В., Алексеев В.В. (RU)

(57) Составы на основе антител и способы, пригодные для лечения пациентов с AL-амилоидозом.

A1

202491530

202491530

A1

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ AL-АМИЛОИДОЗА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной патентной заявке США № 63/298,396, поданной 11 января 2022 года. Содержание этой заявки полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

Эта заявка содержит список последовательностей, который был представлен в электронном виде в виде XML-файла с именем «50887-0021WO1_SL_ST26.XML». Размер XML-файла, созданного 30 декабря 2022 года, составляет 22 879 байт. Материалы в XML-файле полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Изобретение относится к техническим областям иммунологии и медицины.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

AL-амилоидоз включает гематологическое расстройство, вызванное клональными плазматическими клетками, которые продуцируют легкие цепи иммуноглобулина, которые могут неправильно сворачиваться и способствовать заболеванию. Перепроизводство неправильно свернутой легкой цепи плазматическими клетками приводит к отложению аномального белка AL (амилоида) в тканях и органах лиц с AL-амилоидозом. Клинические признаки AL-амилоидоза включают совокупность симптомов и дисфункцию органов, которые могут включать дисфункцию сердца, почек и печени, поражение желудочно-кишечного тракта, нейропатии и макроглоссию. Механизмы, с помощью которых амилоидогенные легкие цепи иммуноглобулина приводят к дисфункции органов, недостаточно хорошо охарактеризованы, однако предполагается, что как амилоидные отложения, так и префибриллярные агрегаты могут способствовать цитотоксическому воздействию на органы, наблюдаемому у пациентов с AL-амилоидозом. AL-амилоидоз является самостоятельным заболеванием, хотя AL-амилоидоз может возникать одновременно у подгруппы пациентов с множественной миеломой (до 15%) или моноклональной гаммапатией неизвестной значимости (MGUS; до 9%).

AL-амилоидоз является редким заболеванием с частотой встречаемости 8 случаев на 1 000 000 человек. Только от 1200 до 3200 новых случаев AL-амилоидоза регистрируются каждый год в Соединенных Штатах. 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 четырехступенчатой прогностической системы стадирования по Мейо, обсуждаемой 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), причем исход для пациентов с IV стадией является довольно неутешительным.

Современное лечение пациентов с AL-амилоидозом направлено на уменьшение или устранение расстройства костного мозга, то есть плазматических клеток, которые отвечают за продуцирование легких цепей, за счет чего ограничивается или останавливается продуцирование амилоида. Наиболее агрессивные варианты лечения включают трансплантацию стволовых клеток и высокодозную химиотерапию для тех пациентов, которые могут ее 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 легкой цепи. В настоящее время не существует одобренных методов лечения AL-амилоидоза, которые нацелены непосредственно на потенциально токсичные формы амилоидогенных белков. Хотя некоторые варианты лечения могут улучшить некоторые показатели заболеваемости, связанные с AL-амилоидозом, было продемонстрировано, что лишь немногие из них улучшают прогноз у пациентов.

В 2021 году FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) одобрило применение подкожного даратумумаба в комбинации с циклофосфамид-бортезомиб-дексаметазоном (CyBORd) для лечения впервые диагностированных пациентов с AL-амилоидозом со стадиями от I до IIIA по Мейо (<https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-grants-accelerated-approval-darzalex-faspro-newly-diagnosed-light-chain-amyloidosis>). Несмотря на это, явного преимущества в выживаемости для пациентов с AL-амилоидозом, получавших даратумумаб, не наблюдалось. При среднем времени наблюдения 11,4 месяца в исследовании фазы 3 ANDROMEDA 56 пациентов умерли - 27 в группе даратумумаба (даратумумаб+CyBORd) и 29 в контрольной группе (CyBORd). Kastritis et al. N Engl J Med. 2021 Jul 1;385(1):46-58.

Кроме того, пациенты с AL-амилоидозом IV стадии по Мейо представляют собой подгруппу пациентов с очень высоким бременем заболеваемости и смертности, без одобренных в настоящее время методов лечения, и их количество оценивается в

приблизительно 2760 пациентов в США и от 6900 до 10350 пациентов в США и Европейском союзе вместе взятых.

Таким образом, существует неудовлетворенная потребность в терапии, которая улучшает состояние здоровья, включая снижение риска смертности или повышение качества жизни у пациентов с AL-амилоидозом.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

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

В настоящем документе предложены способы лечения пациента с AL-амилоидозом, включающие: введение пациенту эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105); и введение пациенту терапевтически эффективной дозы даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения указанного антитела, если пациент имеет (а) AL-амилоидоз IV стадии по Мейо.

В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее. В некоторых вариантах реализации изобретения терапевтически эффективную дозу даратумумаба пациенту вводят приблизительно через 60 минут после завершения введения антитела.

Также в настоящем документе предложены способы лечения пациента с AL-амилоидозом, включающие:

- (а) определение одного или более из следующего:
 - (i) стадии AL-амилоидоза по Мейо у пациента;
 - (ii) дистанции в тесте шестиминутной ходьбы (6MWT) пациента;

(iii) фракции выброса (EF) пациента или

(iv) поражения сердца пациента;

(b) отбор пациента для лечения (i) антителом, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), и (ii) даратумумабом, если у пациента амилоидоз IV стадии по Мейо;

(c) введение эффективной дозы антитела выбранному пациенту; и

(d) введение выбранному пациенту терапевтически эффективной дозы даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела.

В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент в 6MWT проходит 150 метров или более. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

В некоторых вариантах реализации изобретения терапевтически эффективную дозу даратумумаба пациенту вводят приблизительно через 60 минут после завершения введения антитела.

Также в настоящем документе предложены способы лечения пациента с AL-амилоидозом IV стадии по Мейо и III или IV классом по NYHA, причем способ включает: введение пациенту терапевтически эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), и введение пациенту терапевтически эффективной дозы даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела, где пациент характеризуется одним или более из следующего: (a) дистанцией шестиминутной ходьбы (6MWT) 30 метров или более и 550

метров или менее, (b) дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (c) IV стадией по Мейо и EF более 50%, (d) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее, (e) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (f) поражением сердца; (g) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо и поражением сердца; или (h) AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, и поражением сердца и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

В некоторых вариантах осуществления класс по NYHA (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация) пациента снижается по меньшей мере на два класса. В некоторых вариантах осуществления класс по NYHA пациента оценивали через девять или более месяцев после лечения.

В настоящем документе также предложены способы снижения смертности и риска смертности пациента с AL-амилоидозом IV стадии по Мейо и III или IV классом по NYHA, причем способ включает: введение пациенту терапевтически эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида A человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), и введение пациенту терапевтически эффективной дозы даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела, где пациент характеризуется одним или более из следующего: (a) дистанцией шестиминутной ходьбы (6MWT) 30 метров или более и 550 метров или менее, (b) дистанцией в 6MWT 150 метров или более и имеет EF более 50%, (c) IV стадией по Мейо и EF более 50%, (d) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее, (e) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (f) поражением сердца; (g) AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и поражением сердца; или (h) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, и поражением сердца и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

В некоторых вариантах осуществления риск смертности представляет собой смертность от всех причин. В некоторых вариантах осуществления риск смертности представляет собой смертность от поражений сердца. В некоторых вариантах осуществления риск смертности оценивают через девять или более месяцев после лечения. В некоторых вариантах осуществления риск смертности снижается по меньшей мере на 15% по сравнению с риском смертности в контрольной популяции. В некоторых вариантах осуществления смертность снижается в течение 8 месяцев после лечения. В некоторых вариантах осуществления смертность снижается в течение 9 месяцев после лечения. В некоторых вариантах осуществления смертность снижается в течение 10 месяцев после лечения. В некоторых вариантах осуществления смертность снижается в течение 11 месяцев после лечения. В некоторых вариантах осуществления смертность снижается в течение 12 месяцев после лечения.

В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

В настоящем документе также предложены способы снижения риска госпитализации пациента с AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, причем способ включает: введение пациенту терапевтически эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), и введение пациенту терапевтически эффективной дозы даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела, где пациент характеризуется одно или более из следующего: (a) дистанцией шестиминутной ходьбы (6MWT) 30 метров или более и 550 метров или менее, (b) дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (c) IV стадией по Мейо и имеет EF более 50%, (d) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее, (e) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (f) поражением сердца; (g) AL-амилоидозом IV

стадии по Мейо и поражением сердца; или (h) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, и поражением сердца и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

В некоторых вариантах осуществления риск госпитализации у пациента снижается по меньшей мере на 20% по сравнению с риском госпитализации в контрольной популяции.

В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

Также в настоящем документе предложены способы увеличения количества дней жизни вне больницы (ДАОН) пациента с амилоидозом IV стадии по Мейо, причем способ включает: введение пациенту терапевтически эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер АТСС РТА-9662) или 7D8 (регистрационный номер АТСС РТА-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер АТСС РТА-105), и введение пациенту терапевтически эффективной дозы даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела, где пациент характеризуется одним или более из следующего: (a) дистанцией шестиминутной ходьбы (6MWT) 30 метров или более и 550 метров или менее, (b) дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (c) IV стадией по Мейо и EF более 50%, (d) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее, (e) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (f) поражением сердца; (g) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо и поражением сердца; или (h) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, и поражением сердца и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

В некоторых вариантах осуществления количество ДАОН (дни жизни вне больницы) увеличиваются по меньшей мере на 20 дней после одного месяца лечения по сравнению с контрольной популяцией. В некоторых вариантах осуществления количество ДАОН увеличиваются по меньшей мере на 100 дней после шести месяцев лечения по сравнению с ДАОН в контрольной популяции. В некоторых вариантах осуществления количество ДАОН увеличиваются по меньшей мере на 300 дней после двенадцати месяцев лечения по

сравнению с ДАОН в контрольной популяции. В некоторых вариантах осуществления количество ДАОН увеличиваются по меньшей мере на 600 дней после 24 месяцев лечения по сравнению с ДАОН в контрольной популяции. В некоторых вариантах осуществления количество ДАОН увеличиваются по меньшей мере на 900 дней после 48 месяцев лечения по сравнению с ДАОН в контрольной популяции.

В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

В настоящем документе также предложены способы снижения уровня NTproBNP у пациента с AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, причем способ включает: введение пациенту терапевтически эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), и введение пациенту терапевтически эффективной дозы даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела, где пациент характеризуется одним или более из следующего: (a) дистанцией шестиминутной ходьбы (6MWT) 30 метров или более и 550 метров или менее, (b) дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (c) IV стадией по Мейо и EF более 50%, (d) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее, (e) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (f) поражением сердца; (g) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо и поражением сердца; или (h) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, и поражением сердца и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

В некоторых вариантах осуществления уровень NTproBNP снижается по меньшей мере на 31% от исходного уровня после 3 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления уровень NTproBNP снижается по меньшей мере на 45% от исходного уровня после 3 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления уровень NTproBNP снижается по меньшей мере на 60% от исходного уровня после 3 месяцев лечения. В

некоторых вариантах осуществления уровня NTproBNP снижается по меньшей мере на 60% от исходного уровня до самого низкого уровня, составляющего более 400 пг/мл, после 3 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления уровень NTproBNP снижается до самого низкого уровня, составляющего менее 400 пг/мл, после 3 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления уровень NTproBNP снижается по меньшей мере на 45% от исходного уровня после 6 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления уровень NTproBNP снижается по меньшей мере на 60% от исходного уровня после 6 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления уровня NTproBNP снижается по меньшей мере на 60% от исходного уровня до самого низкого уровня, составляющего более 400 пг/мл, после 6 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления уровня NTproBNP снижается до самого низкого уровня, составляющего менее 400 пг/мл, после 3 месяцев лечения.

В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

В настоящем документе также предложены способы улучшения частоты сердечного ответа у пациента с AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, причем способ включает: введение терапевтически эффективного количества антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), и введение пациенту терапевтически эффективной дозы даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела, где пациент характеризуется одним или более из следующего: (a) дистанцией шестиминутной ходьбы (6MWT) 30 метров или более и 550 метров или менее, (b) дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (c) IV стадией по Мейо и имеет EF более 50%, (d) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее, (e) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (f) поражением сердца; (g) AL-амилоидозом IV

стадии по Мейо и поражением сердца; или (h) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, и поражением сердца и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

В некоторых вариантах осуществления частота сердечного ответа увеличивается по меньшей мере на 30% после 6 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления частота сердечного ответа увеличивается по меньшей мере на 50% после 12 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления частота сердечного ответа увеличивается по меньшей мере на 75% после 12 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем.

В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

В настоящем документе также предложены способы улучшения теста шестиминутной ходьбы у пациента с AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, причем способ включает: введение терапевтически эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида A человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), и введение пациенту терапевтически эффективной дозы даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела, где пациент характеризуется одним или более из следующего: (a) дистанцией шестиминутной ходьбы (6MWT) 30 метров или более и 550 метров или менее, (b) дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (c) IV стадией по Мейо и имеет EF более 50%, (d) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее, (e) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (f) поражением сердца; (g) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо и поражением сердца; или (h) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, и поражением сердца и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

В некоторых вариантах осуществления достигаемая 6MWT составляет по меньшей мере 300 метров. В некоторых вариантах осуществления достигаемая 6MWT составляет по

меньшей мере 300 метров после обработки в течение 3 месяцев. В некоторых вариантах осуществления достигаемая 6MWT составляет по меньшей мере 300 метров после обработки в течение 6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления достигаемая 6MWT составляет по меньшей мере 300 метров после обработки в течение 9 месяцев. В некоторых вариантах осуществления достигаемая 6MWT составляет по меньшей мере 300 метров после обработки в течение 12 месяцев. В некоторых вариантах осуществления достигаемая 6MWT составляет по меньшей мере 300 метров после обработки в течение 15 месяцев. В некоторых вариантах осуществления достигаемая 6MWT составляет по меньшей мере 300 метров после обработки в течение 18 месяцев.

В некоторых вариантах осуществления 6MWT улучшается по меньшей мере на 33 метра по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления 6MWT улучшается по меньшей мере на 33 метра после 3 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления 6MWT улучшается по меньшей мере на 33 метра после 6 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления 6MWT улучшается по меньшей мере на 33 метра после 9 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления 6MWT улучшается по меньшей мере на 33 метра после 12 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления 6MWT улучшается по меньшей мере на 33 метра после 15 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления 6MWT улучшается по меньшей мере на 33 метра после 18 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления достигаемая 6MWT составляет по меньшей мере 300 метров после обработки в течение 18 месяцев. В некоторых вариантах осуществления 6MWT улучшается по меньшей мере на 33 метра после 18 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем.

В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

Также в настоящем документе предложены способы увеличения баллов по шкале Канзасского опросника для пациентов с кардиомиопатией (KCCQ) пациента с AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, причем способ включает: введение терапевтически

эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), и введение пациенту терапевтически эффективной дозы даратумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела, где пациент характеризуется одним или более из следующего: (a) дистанцией шестиминутной ходьбы (6MWT) 30 метров или более и 550 метров или менее, (b) дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (c) IV стадией по Мейо и EF более 50%, (d) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее, (e) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (f) поражением сердца; (g) AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и поражением сердца; или (h) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, и поражением сердца и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

В некоторых вариантах осуществления показатель по шкале KCCQ увеличился по меньшей мере на 5 баллов после 3 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления показатель по шкале KCCQ увеличился по меньшей мере на 10 баллов после 3 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления показатель по шкале KCCQ увеличился по меньшей мере на 15 баллов после 3 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления показатель по шкале KCCQ увеличился по меньшей мере на 20 баллов после 3 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления показатель по шкале KCCQ увеличился по меньшей мере на 5 баллов после 12 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления показатель по шкале KCCQ увеличился по меньшей мере на 10 баллов после 12 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления показатель по шкале KCCQ увеличился по меньшей мере на 15 баллов после 12 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления показатель по шкале KCCQ увеличился по меньшей мере на 20 баллов после 12 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем.

В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более. В некоторых вариантах осуществления

пациент имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

Также в настоящем документе предложены способы увеличения выживаемости без прогрессирования повреждения основных органов пациента с AL-амилоидозом IV класса по Мейо, причем способ включает: введение пациенту терапевтически эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), и введение пациенту терапевтически эффективной дозы даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела, где пациент характеризуется одним или более из следующего: (a) дистанцией шестиминутной ходьбы (6MWT) 30 метров или более и 550 метров или менее, (b) дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (c) IV стадией по Мейо и EF более 50%, (d) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее, (e) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (f) поражением сердца; (g) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо и поражением сердца; или (h) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, и поражением сердца и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

В некоторых вариантах осуществления уровень NTproBNP снижается по меньшей мере на 31% от исходного уровня после 3 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления уровень NTproBNP снижается по меньшей мере на 45% от исходного уровня после 3 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления уровень NTproBNP снижается по меньшей мере на 60% от исходного уровня после 3 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления уровня NTproBNP снижается по меньшей мере на 60% от исходного уровня до самого низкого уровня, составляющего более 400 пг/мл, после 3 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления уровень NTproBNP снижается до самого низкого уровня, составляющего менее 400 пг/мл, после 3 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления уровень NTproBNP снижается по меньшей мере на 45% от исходного уровня после 6 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления уровень NTproBNP снижается по меньшей мере на 60% от исходного уровня после 6 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления уровня NTproBNP снижается по меньшей мере на 60% от исходного уровня до самого низкого уровня, составляющего более

400 пг/мл, после 6 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления уровень NTproBNP снижается до самого низкого уровня, составляющего менее 400 пг/мл, после 3 месяцев лечения.

В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

В настоящем документе также предложены способы лечения пациента с AL-амилоидозом, включающие: (a) определение того, что пациент проходит дистанцию шестиминутной ходьбы (6MWT) 30 метров или более и 550 метров или менее или в 6MWT проходит 150 метров или более и/или фракцию выброса (EF) более 50%; (b) выбор пациента для лечения антителом, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105) и даратумумабом; (c) введение эффективной дозы антитела выбранному пациенту; и (d) введение выбранному пациенту терапевтически эффективного количества даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела, где пациент характеризуется одним или более из следующего: (a) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, (b) дистанцией шестиминутной ходьбы (6MWT) 30 метров или более и 550 метров или менее, (c) дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (d) стадией IV по Мейо и EF более 50%, (e) стадией IV по Мейо и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее, (f) стадией IV по Мейо и дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (g) поражением сердца; (h) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо и поражением сердца; или (i) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, поражением сердца и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее. В некоторых вариантах

осуществления пациент имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

В настоящем документе также предложены способы лечения пациента с AL-амилоидозом, который проходит дистанцию шестиминутной ходьбы (6MWT) 30 метров или более и 550 метров или менее или в 6MWT проходит 150 метров или более, и/или имеет фракцию выброса (EF) более 50%, включающие: введение пациенту эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105); и введения пациенту терапевтически эффективного количества даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела, где пациент характеризуется одним или более из следующего: (a) AL-амилоидоз IV стадии по Мейо (b) дистанцией шестиминутной ходьбы (6MWT) 30 метров или более и 550 метров или менее, (c) дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (d) IV стадией по Мейо и EF более 50%, (e) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее, (f) IV стадией Майо и дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (g) поражением сердца; (h) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо и поражением сердца; или (i) AL амилоидозом IV стадии по Мейо, поражением сердца и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

В настоящем документе также предложены способы снижения риска смертности

пациента с AL-амилоидозом по меньшей мере на 45%, включающие: введение пациенту эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), 6MWT, и введение пациенту терапевтически эффективного количества даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела, где пациент характеризуется одним или более из следующего: (a) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, (b) дистанцией шестиминутной ходьбы (6MWT) 30 метров или более и 550 метров или менее, (c) дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (d) IV стадией по Мейо и EF более 50%, (e) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее, (f) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (g) поражением сердца; (h) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо и поражением сердца; или (i) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, и поражением сердца и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

В некоторых вариантах осуществления риск смертности представляет собой смертность от всех причин. В некоторых вариантах осуществления риск смертности от всех причин снижается по меньшей мере примерно на 48,9%. В некоторых вариантах осуществления риск смертности от всех причин снижается по меньшей мере примерно на 50%. В некоторых вариантах осуществления риск смертности от всех причин снижается по меньшей мере примерно на 50,2%. В некоторых вариантах осуществления риск смертности от всех причин снижается по меньшей мере примерно на 60%. В некоторых вариантах осуществления риск смертности от всех причин снижается по меньшей мере примерно на 70%. В некоторых вариантах осуществления риск смертности от всех причин снижается по меньшей мере примерно на 79,9%. В некоторых вариантах осуществления риск смертности от всех причин снижается по меньшей мере примерно на 81,5%.

В некоторых вариантах осуществления риск смертности представляет собой смертность от поражений сердца. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения риск сердечной смертности снижается по меньшей мере примерно на 75%. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения риск сердечной смертности снижается по меньшей мере примерно на 62,2%.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и EF имеет более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее. В некоторых вариантах

осуществления пациент имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

В настоящем документе также предложены способы снижения глобальной продольной деформации (GLS) пациента с AL-амилоидозом, включающий: введение пациенту эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), 6MWT, и введение пациенту терапевтически эффективного количества даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела, где пациент характеризуется одним или более из следующего: (a) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, (b) дистанцией шестиминутной ходьбы (6MWT) 30 метров или более и 550 метров или менее, (c) дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (d) IV стадией по Мейо и EF более 50%, (e) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее, (f) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (g) поражением сердца; (h) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо и поражением сердца; или (i) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, и поражением сердца и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

В некоторых вариантах осуществления введение приводит к снижению GLS у пациента на от примерно 0,1 до примерно 10%. В некоторых вариантах осуществления введение приводит к снижению GLS у субъекта-человека на от примерно 0,5 до примерно 10%. В некоторых вариантах осуществления введение приводит к снижению GLS у субъекта-человека на от примерно 1 до примерно 10%. В некоторых вариантах осуществления введение приводит к снижению GLS у субъекта-человека по меньшей мере на примерно 0,5%. В некоторых вариантах осуществления введение приводит к снижению GLS у субъекта-человека по меньшей мере на примерно 1%. В некоторых вариантах осуществления введение приводит к снижению GLS у субъекта-человека по меньшей мере на примерно 2,0%. В некоторых вариантах осуществления введение приводит к снижению GLS у субъекта-человека по меньшей мере на примерно 10%.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по

Мейо. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

В настоящем документе также предложены способы улучшения показателя по шкале физического компонента (PCS) SF-36v2 у пациента с AL-амилоидозом, включающие: введение пациенту эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), и введение пациенту терапевтически эффективное количество даратумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела, где показатель по шкале SF-36v2 определяется по меньшей мере через 1 месяц после лечения, где пациент характеризуется одним или более из следующего: (a) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, (b) дистанцией шестиминутной ходьбы (6MWT) 30 метров или более и 550 метров или менее, (c) дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (d) IV стадией по Мейо и EF более 50%, (e) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее, (f) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (g) поражением сердца; (h) AL-амилоидозом стадии IV по Мейо и поражением сердца; или (i) AL-амилоидозом стадии IV по Мейо, и поражением сердца и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

В некоторых вариантах осуществления продолжительность лечения является эффективной для достижения или поддержания по меньшей мере примерно 5-балльного увеличения от исходного уровня по шкале SF-36v2. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения показатель по шкале SF-36v2 PCS определяют после 2 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления показатель по шкале SF-36v2 PCS определяют после 3 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения показатель по шкале SF-36v2 PCS определяют после 6 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления показатель по шкале SF-36v2 PCS определяют после

9 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения показатель по шкале SF-36v2 PCS определяют после 12 месяцев лечения.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров и более и имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

Также в настоящем документе предложены способы снижения смертности риска смертности у пациента с AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, включая: введение пациенту эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105); и введение пациенту терапевтически эффективной дозы даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела.

В некоторых вариантах осуществления риск смертности представляет собой смертность от всех причин. В некоторых вариантах осуществления риск смертности представляет собой смертность от поражений сердца.

В некоторых вариантах осуществления риск смертности снижается через 1 месяц лечения. В некоторых вариантах осуществления риск смертности снижается через 2 месяца лечения. В некоторых вариантах осуществления риск смертности снижается через 3 месяца лечения. В некоторых вариантах осуществления риск смертности снижается через 4 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления риск смертности снижается через 5 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления риск смертности снижается через 6 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления риск смертности снижается через 7 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления риск смертности снижается через 8 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления риск смертности снижается через 9 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления риск смертности снижается через 10 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления риск смертности снижается через 11 месяцев лечения. В

некоторых вариантах осуществления риск смертности снижается через 12 месяцев лечения.

В некоторых вариантах осуществления риск смертности снижается по меньшей мере на 15% по сравнению с риском смертности в контрольной популяции.

В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

В настоящем документе также предложены способы снижения глобальной продольной деформации (GLS) у пациента с AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, включая введение пациенту эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105).

В некоторых вариантах осуществления введение приводит к снижению GLS у пациента на от примерно 0,1 до примерно 10%. В некоторых вариантах осуществления введение приводит к снижению GLS у субъекта-человека на от примерно 0,5 до примерно 10%. В некоторых вариантах осуществления введение приводит к снижению GLS у субъекта-человека на от примерно 1 до примерно 10%. В некоторых вариантах осуществления введение приводит к снижению GLS у субъекта-человека по меньшей мере на примерно 0,5%. В некоторых вариантах осуществления введение приводит к снижению GLS у субъекта-человека по меньшей мере на примерно 1%. В некоторых вариантах осуществления введение приводит к снижению GLS у субъекта-человека по меньшей мере на примерно 2,0%. В некоторых вариантах осуществления введение приводит к снижению GLS у субъекта-человека по меньшей мере на примерно 10%.

В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более. В некоторых вариантах осуществления

пациент имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

Также в настоящем документе предложены способы снижения глобальной продольной деформации (GLS) у пациента с AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, включая: введение пациенту эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105); и введение пациенту терапевтически эффективной дозы даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела.

В некоторых вариантах осуществления введение приводит к снижению GLS у пациента на от примерно 0,1 до примерно 10%. В некоторых вариантах осуществления введение приводит к снижению GLS у субъекта-человека на от примерно 0,5 до примерно 10%. В некоторых вариантах осуществления введение приводит к снижению GLS у субъекта-человека на от примерно 1 до примерно 10%. В некоторых вариантах осуществления введение приводит к снижению GLS у субъекта-человека по меньшей мере на примерно 0,5%. В некоторых вариантах осуществления введение приводит к снижению GLS у субъекта-человека по меньшей мере на примерно 1%. В некоторых вариантах осуществления введение приводит к снижению GLS у субъекта-человека по меньшей мере на примерно 2,0%. В некоторых вариантах осуществления введение приводит к снижению GLS у субъекта-человека по меньшей мере на примерно 10%.

В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

В настоящем документе предложены способы лечения пациента с AL-амилоидозом, включая: введение пациенту эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или с легкой цепью каппа или лямбда

иммуноглобулина с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105); и введение пациенту терапевтически эффективной дозы даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела, если пациент имеет (а) AL-амилоидоз IV стадии по Мейо.

В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее. В некоторых вариантах реализации изобретения терапевтически эффективную дозу даратумумаба пациенту вводят приблизительно через 60 минут после завершения введения антитела.

В некоторых вариантах осуществления антитело включает переменную область легкой цепи, содержащую три определяющие комплементарность области, представленные в SEQ ID NO: 3, 4 и 5, или SEQ ID NO: 16, 17 и 18, и переменную область тяжелой цепи, содержащую три определяющие комплементарность области, представленные в SEQ ID NO: 6, 7 и 8, или SEQ ID NO: 19, 20 и 21. В некоторых вариантах осуществления переменная область легкой цепи включает аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1 или 14. В некоторых вариантах осуществления переменная область тяжелой цепи включает аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 2 или 15. В некоторых вариантах осуществления переменная область легкой цепи включает аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1 или 14, и переменная область тяжелой цепи включает аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 2 или 15. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 10, и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 11, 12 или 13. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 10, и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 12.

В некоторых вариантах осуществления пациент ранее получал или получает одновременно лечение мелфаланом, преднизолом, дексаметазоном, бортезомибом, циклофосфамидом, леналидомидом, доксорубицином, доксициклином, аутологичной трансплантацией или их комбинацией.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую три определяющие комплементарность области 2A4, 7D8 или 11-1F4, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую три определяющие комплементарность области 2A4, 7D8 или 11-1F4, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой гуманизированную версию 2A4. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой гуманизированную или химерную версию 11-1F4. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой биртамимаб.

В некоторых вариантах осуществления пациент демонстрирует улучшение показателя по шкале физического компонента краткого опросника из 36 пунктов (PCS SF-36) или SF-36v2 после лечения указанным антителом. В некоторых вариантах осуществления после девяти месяцев лечения изменение показателя пациента по шкале PCS SF-36 или SF-36v2 по меньшей мере на 5 баллов выше по сравнению с другим пациентом в тот же момент времени, которому не вводили антитело.

В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективную дозу антитела вводили из фармацевтического состава, содержащего антитело, в концентрации в диапазоне от примерно 1 мг/мл до примерно 100 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза антитела составляет от примерно 0,5 мг/кг до примерно 30 мг/кг, и антитело вводят внутривенно или подкожно с частотой от примерно раза в неделю до примерно раза в квартал. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза антитела присутствует в концентрации примерно 50 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективную дозу вводили внутривенно после переноса количества состава, необходимого для дозы, из флакона в пакет для внутривенного вливания, содержащий жидкость. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет примерно 24 мг/кг, и указанное антитело вводили внутривенно каждые 28 дней.

В некоторых вариантах осуществления продолжительность лечения составляет по меньшей мере 15 месяцев. В некоторых вариантах осуществления продолжительность лечения составляет по меньшей мере 12 месяцев. В некоторых вариантах осуществления продолжительность лечения составляет по меньшей мере 9 месяцев. В некоторых вариантах осуществления продолжительность лечения составляет по меньшей мере 6 месяцев. В

некоторых вариантах осуществления продолжительность лечения составляет по меньшей мере 3 месяца.

В некоторых вариантах осуществления продолжительность является эффективной для достижения или поддержания по меньшей мере примерно 3-балльного увеличения от исходного уровня по шкале PCS SF-36 или SF-36v2.

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

В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к относительному снижению госпитализации на 20%. В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к снижению NTproBNP на 31-60% от исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к снижению уровня NTproBNP на более 60% от исходного уровня до самого низкого уровня NTproBNP, составляющего более 400 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к самому низкому уровню NTproBNP, составляющего менее 400 пг/мл.

В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к изменению по меньшей мере на 5-20 баллов показателя по шкале Канзасского опросника для пациентов с кардиомиопатией (KCCQ).

В некоторых вариантах осуществления после лечения в течение 3 месяцев достигается улучшение 6MWT по меньшей мере на 33 метра. В некоторых вариантах осуществления после лечения в течение 6 месяцев достигается улучшение 6MWT по меньшей мере на 33 метра. В некоторых вариантах осуществления после лечения в течение 9 месяцев достигается улучшение 6MWT по меньшей мере на 33 метра. В некоторых вариантах осуществления после лечения в течение 12 месяцев достигается улучшение 6MWT по меньшей мере на 33 метра. В некоторых вариантах осуществления после лечения в течение 15 месяцев достигается улучшение 6MWT по меньшей мере на 33 метра. В некоторых вариантах осуществления после лечения в течение 18 месяцев достигается улучшение 6MWT по меньшей мере на 33 метра.

В некоторых вариантах осуществления, если уровень NTproBNP у пациента 8500 пг/мл или более, пациент исключен из получения лечения.

В некоторых вариантах осуществления пациент не получал аутологичную трансплантацию до введения эффективной дозы антитела. В некоторых вариантах осуществления пациент не может получить аутологичную трансплантацию во время лечения.

В некоторых вариантах осуществления даратумумаб вводят через 120 минут после завершения введения антитела. В некоторых вариантах осуществления даратумумаб вводят

через 90 минут после завершения введения антитела. В некоторых вариантах осуществления даратумумаб вводят через 75 минут после завершения введения антитела. В некоторых вариантах осуществления даратумумаб вводят через 60 минут после завершения введения антитела. В некоторых вариантах осуществления даратумумаб вводят через 30 минут после завершения введения антитела. В некоторых вариантах осуществления даратумумаб вводят через 15 минут после завершения введения антитела. В некоторых вариантах осуществления даратумумаб вводят через 5 минут после завершения введения антитела.

В некоторых вариантах осуществления пациент соответствует следующим критериям: (i) документально подтвержденные в прошлом или отмеченные в настоящее время клинические признаки и симптомы, подтверждающие диагноз сердечной недостаточности в условиях подтвержденного диагноза AL-амилоидоза в отсутствие альтернативного объяснения сердечной недостаточности; и (ii) эндомиокардиальная биопсия, демонстрирующая AL-амилоидоз, или эхокардиограмма, демонстрирующая среднюю толщину стенки левого желудочка в диастолу более 12 мм в отсутствие других причин. В некоторых вариантах осуществления другие причины включают тяжелую гипертензию или аортальный стеноз.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к способам лечения некоторых пациентов с AL-амилоидозом, а именно пациентов с AL-амилоидозом IV стадии по Мейо. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения пациенты с AL-амилоидозом IV стадии по Мейо имеют исходную дистанцию в тесте шестиминутной ходьбы (6MWT; иногда называемое дистанцией в тесте шестиминутной ходьбы (6MWT)), 150 метров или более, пациенты с AL-амилоидозом IV стадии по Мейо с исходным значением EF более 50%, пациенты с AL-амилоидозом IV стадии по Мейо с исходным значением 6MWT 150 метров или более и фракцией выброса (EF) более 50%, имеют поражение сердца; имеют AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеют поражение сердца; и/или имеют AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет фракцию выброса более 50%. Способы включают введение таким пациентам антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида A человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с антителом 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или антителом 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468) или которое конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с антителом 11-1F4 (регистрационный

номер ATCC PTA-150) и введение терапевтически эффективной дозы даратумумаба пациенту через 5-90 минут после введения антитела, где пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо. Пациенты с амилоидозом IV стадии по Мейо также могут характеризоваться: дистанцией 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее; дистанцией 6MWT 150 метров или более и EF более 50% на исходном уровне; IV стадию по Мейо и дистанцией 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее; IV стадию по Мейо и EF более 50% на исходном уровне; IV стадию по Мейо, дистанцией 6MWT 150 метров или более и EF более 50% на исходном уровне; поражение сердца; AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и поражение сердца; или AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и дистанцией 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой биртамимаб.

Определения

Термин "антитело" включает интактные антитела и их антигенсвязывающие фрагменты. Как правило, фрагменты антител конкурируют с интактным антителом, из которого они были получены по специфическому связыванию с целью, включая отдельные тяжелые цепи, легкие цепи Fab, Fab', F(ab')₂, F(ab)₂, диатела, Dab (доменное антитело), нанотела и Fv. Фрагменты могут быть получены методами рекомбинантной ДНК или путем ферментативного или химического разделения интактных иммуноглобулинов. Термин "антитело" также включает биспецифическое или мультиспецифическое антитело и/или гуманизованное антитело. Биспецифическое или бифункциональное или мультифункциональное антитело представляет собой искусственное гибридное антитело, имеющее две различные пары тяжелой/легкой цепей и два разных сайта связывания (см. например, Songsivilai and Lachmann, *Clin. Exp. Immunol.*, 79:315-321 (1990); Kostelny et al., *J. Immunol.*, 148:1547-53 (1992)).

Термин «исходный уровень» включает первоначальное измерение состояния, которое проводится на ранней временной точке и используется для сравнения с течением времени для поиска изменений и которое используется для сравнения с более поздними данными (например, такими как ответ на лечение, измеренный с помощью показателей, тестов или других описанных методов измерения, описанных в настоящем документе).

Термин «цензурирование» относится к ситуации, в которой значение измерения или наблюдения известно лишь частично. Например, если исследование проводится для измерения влияния лекарственного средства на уровень смертности, выживаемость будет предполагаться в течение периода исследования при отсутствии данных, указывающих на смерть, так что пациенты, которые вышли из исследования, считаются живыми на

протяжении всего исследования, независимо от их неизвестного расположения (т.е. живыми или мертвыми).

Термин «контрольная популяция» или «контрольная группа» включает популяцию или группу пациентов, которые могут получать плацебо, другое лечение или вообще не получать лекарственное средство или лечение (например, лечение любым из антител, описанных в настоящем документе). Пациентов, получающих лечение, можно сравнить с контрольной популяцией или контрольной группой.

Термин «поражение сердца» относится к документально подтвержденные в прошлом или отмеченным в настоящее время клиническим признакам и симптомам, подтверждающим диагноз сердечной недостаточности в условиях подтвержденного диагноза AL-амилоидоза в отсутствие альтернативного объяснения сердечной недостаточности и либо эндомикардиальной биопсии, демонстрирующей AL-амилоидоз, либо эхокардиограммы, демонстрирующей среднюю толщину стенки левого желудочка в диастолу более 12 мм в отсутствие других причин (например, тяжелой гипертензии, аортального стеноза), которые могли бы адекватно объяснить степень утолщения стенки.

Термин «фракция выброса» или «EF» относится к измерению того, сколько крови выкачивает левый желудочек при каждом сокращении. Фракция выброса 50% означает, что 50 процентов от общего количества крови в левом желудочке выталкивается с каждым ударом сердца. В качестве меры сердечной недостаточности использовали фракцию выброса. EF нормального сердца обычно составляет 50-70%. 41-49% могут считаться пограничными и EF менее 40% процентов может быть признаком сердечной недостаточности или кардиомиопатии.

Термин «отношение риска» или «HR» отражает мгновенную вероятность (т.е. отношение риска) события (смерти или прогрессирования) в экспериментальной группе как отношение к вероятности в группе сравнения. Если HR составляет 1,0, ни для одной из групп нет явного преимущества. Чем ниже значение HR, тем больше снижение риска смерти или прогрессирования для экспериментальной группы лечения исследования, которое рассчитывается как $1 - HR$. Например, HR 0,84 равно 16% относительного снижения риска события по сравнению с контрольной группой исследования.

Термин "гуманизированный иммуноглобулин" или "гуманизированное антитело" относится к иммуноглобулину или антителу, которое включает по меньшей мере один гуманизированный иммуноглобулин или цепь антитела (т.е. по меньшей мере одну гуманизованную легкую или тяжелую цепь). Термин «гуманизованная цепь иммуноглобулина» или «гуманизованная цепь антитела» (т.е. «легкая цепь гуманизованного иммуноглобулина» или «тяжелая цепь гуманизованного

иммуноглобулина») относится к иммуноглобулину или цепи антитела (т.е. легкой или тяжелой цепи, соответственно), имеющим переменную область, которая включает переменную каркасную область, по существу, из иммуноглобулина или антитела человека, и определяющие комплементарность области (CDR) (например, по меньшей мере одну CDR, предпочтительно две CDR, более предпочтительно три CDR), по существу, из иммуноглобулина или антитела нечеловеческого происхождения, и дополнительно включает 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 переменная область» (например, «гуманизованная переменная область легкой цепи» или «гуманизованная переменная область тяжелой цепи») относится к переменной области, которая включает переменную каркасную область по существу от иммуноглобулина или антитела человека и определяющие комплементарность области (CDR) по существу от иммуноглобулина или антитела нечеловеческого происхождения.

Термин «пациенты с IV стадией по Мейо» или «IV стадия» относится к пациентам с IV стадией заболевания в соответствии с системой прогностического стадирования, установленной клиникой Мейо (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 со стадией I, стадией II или стадией III заболевания упоминаются в настоящем документе как «пациенты со стадией I-III по Мейо» или «пациенты со стадией I-III». В некоторых вариантах осуществления данного изобретения пациент идентифицируется как имеющий AL-амилоидоз стадии IV, если он соответствует критериям для следующих трех прогностических переменных: тропонин-T (сTnT) 0,025 нг/мл или более, N-концевой прогормон мозгового натрийуретического пептида (NT-ProBNP) или более 1800 пг/мл и разница между вовлеченной и невовлеченной легкой цепью (FLC-diff или dFLC (FLC - свободные легкие цепи)) 18 мг/дл или более). В некоторых вариантах осуществления у пациента может быть подтверждена IV стадия по Мейо, как определено: (1) NT-proBNP составляет 1800 пг/мл или более, (2) тропонин-T составляет 0,03 нг/мл более и (3) dFLC составляет 18 мг/дл или более.

Термин «p-значение» или «p» относится к числу от 0 до 1, относящемуся к значимости полученных результатов. Небольшое p-значение указывает на убедительные доказательства против нулевой гипотезы (то есть гипотезы об отсутствии эффекта), например $\leq 0,1$, указывает на статистическую значимость, при этом $p \leq 0,001$ является

статистически высокозначимым (менее одного на тысячу шансов ошибиться).

Фраза «по существу от иммуноглобулина или антитела человека» означает, что при выравнивании с аминокислотной последовательностью иммуноглобулина или антитела человека для целей сравнения область имеет по меньшей мере на 80-90%, предпочтительно 90-95%, более предпочтительно 95-99% идентична (то есть идентична локальной последовательности) каркасной последовательности или последовательностью константной области человека, что позволяет, например, осуществлять консервативные замены, консенсусные замены последовательностей, замены зародышевой линии, обратные мутации и тому подобное. Введение консервативных замен, консенсусных замен последовательностей, замен зародышевой линии, обратных мутаций и т. п. часто называют «оптимизацией» гуманизованного антитела или цепи. Фраза «по существу от иммуноглобулина или антитела нечеловеческого происхождения» или «по существу нечеловеческого происхождения» означает, что последовательность иммуноглобулина или антитела по меньшей мере на 80-95%, предпочтительно на 90-95%, более предпочтительно на 96%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности иммуноглобулина или антитела нечеловеческого происхождения, например, млекопитающего, не являющегося человеком.

Соответственно, все области или остатки гуманизованного иммуноглобулина или антитела, или гуманизованного иммуноглобулина или цепи антитела, за исключением, возможно, CDR (определяющая комплементарность область), по существу идентичны соответствующим областям или остаткам одной или более нативных последовательностей иммуноглобулина человека. Термин «соответствующая область» или «соответствующий остаток» относится к области или остатку на второй аминокислотной или нуклеотидной последовательности, которая занимает то же (то есть эквивалентное) положение, что и область или остаток на первой аминокислотной или нуклеотидной последовательности, когда первая и вторая последовательности оптимально выровнены для целей сравнения.

Фразы «снижение риска» и «риск» относятся к относительному риску, если не указано, что они означают абсолютный риск.

Способы лечения и поддающиеся лечению субъекты

Пациенты, поддающиеся лечению, могут быть идентифицированы путем определения стадии Мейо AL-амилоидоза у пациента. Альтернативно или дополнительно, пациенты, которые могут получить пользу для здоровья от лечения, могут быть идентифицированы путем определения бМWT пациента и определения фракции выброса пациента. Пациентами, которые могут положительно реагировать на лечение, являются пациенты с AL-амилоидозом IV стадии, пациенты, прошедшие бМWT 150 метров или более и имеющие EF более 50% на исходном уровне, пациенты с AL-амилоидозом IV стадии по

Мейо с EF более 50% на исходном уровне, пациенты с IV стадией по Мейо, прошедшие 6MWT 150 метров или более и имеющие EF более 50% на исходном уровне и пациенты с поражением сердца.

В настоящем документе предложены способы лечения пациента человека, у которого проявляются симптомы или диагностирован AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, и/или пациента человека, имеющего исходный уровень 6MWT 150 метров или более, а имеющего EF более 50% на исходном уровне, включающие введение пациенту схемы любого из антител или составов антител, описанных в настоящем документе, эффективных для улучшения состояния здоровья пациента. У некоторых пациентов был AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, а у пациента человека, прошедшего 6MWT 150 метров или более на исходном уровне и имеющего EF более 50% на исходном уровне. Некоторые пациенты имеют AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и EF более 50% на исходном уровне. Некоторые пациенты имеют поражение сердца. Некоторые пациенты имеют системную дисфункцию органов, связанную с AL-амилоидозом, включая дисфункцию 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 и невовлеченной легкой цепи у пациента, выбор пациента для лечения, если исходный уровень cTnT (тропонин т сердечной мышцы) у пациента составляет 0,025 нг/мл или более 0,03 нг/мл, NT-ProBNP составляет 1800 пг/мл или более (и менее 8500 пг/мл) и FLC-diff составляет 18 мг/дл или более, и введение эффективной дозы любого из антител, описанных в настоящем документе. Некоторые способы включают определение 6MWT и EF пациента на исходном уровне и выбор пациента для лечения, если пациент в 6MWT проходит 150 или более метров, а имеет EF более 50%. В некоторых случаях для лечения выбирали пациентов с IV стадией по Мейо и в6MWT проходящих 150 или более метров на исходном уровне и имеющих EF более 50% на исходном уровне. Некоторые способы включают определение стадии по Мейо и EF пациента, и в некоторых случаях для лечения выбирали пациентов с IV стадией по Мейо с EF более 50% на исходном уровне. Некоторые способы включают определение поражения сердца пациента, и в некоторых случаях эти пациенты выбираются для лечения.

В некоторых вариантах осуществления пациент не проходил лечения, 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 с ним состояния, такого как воспалительные заболевания,

хронические микробные инфекции, злокачественные новообразования, наследственные воспалительные заболевания и лимфопролиферативные расстройства. Например, пациенты также могут получать или получали один или более терапевтических агентов, указанных в настоящем документе, в отношении комбинированной терапии. В качестве примера, пациенты, страдающие AL-амилоидозом, могут также получать или получали, или могут позднее получать бортезомиб, мелфалан, леналидомид, преднизон, дексаметазон, циклофосфамид, помалидомид, карфилзомиб, доксорубицин, доксициклин, даратумумаб или их комбинации. Для тех пациентов, которые ранее получали альтернативную терапию для лечения амилоидной болезни, такая терапия могла или не могла быть успешной с помощью соответствующих клинических мер и, вероятно, не улучшала состояние здоровья. Дополнительные примеры таких терапий включают (1) CyBoD, который представляет собой комбинированную терапию, включающую циклофосфамид, бортезомиб и дексаметазон, (2) BMDeX, 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 испытывать или не испытывать улучшение состояния сердца и/или почек в результате такого лечения.

Улучшение состояния здоровья может быть установлено, когда у пациента наблюдается улучшение показателя результата дистанции шестиминутной ходьбы (6MWT (метры)).

В настоящем документе также предложены способы улучшения показателя по шкале физического компонента (PCS) SF-36v2 у пациента с AL-амилоидозом, включающие: введение пациенту эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида A человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), и введение пациенту терапевтически эффективное количество даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела, где балл по шкале SF-36v2 определяется по меньшей мере через 1 месяц после лечения, где пациент характеризуется одним или более из следующего: (a) AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, (b) дистанцией шестиминутной ходьбы (6MWT) 30 метров или более и 550 метров или менее, (c) дистанцией в 6MWT 150 метров или более и

EF более 50%, (d) IV стадию по Мейо и EF более 50%, (e) IV стадию по Мейо и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее, (f) IV стадию по Мейо и дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (g) поражение сердца; (h) AL-амилоидоз стадии IV по Мейо и поражение сердца; или (i) AL-амилоидоз стадии IV по Мейо, и поражение сердца и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

Улучшение показателя по шкале физического компонента краткого опросника из 36 пунктов (PCS SF-36) или краткого опросника 36 (включая SF-36v2) также может указывать на улучшение состояния здоровья пациента. Например, пациент, получавший антитело в течение по меньшей мере девяти месяцев, который набрал по меньшей мере на 5 баллов больше по шкале опросника PCS SF-36 или SF-36v2, чем другой пациент в тот же момент времени, который не получал антитело, достиг улучшения состояния здоровья. В некоторых вариантах осуществления лечение антителом, описанным в настоящем документе, приводит к увеличению PCS пациента, измеренному с помощью SF-36 или SF36v2, по меньшей мере на 1, по меньшей мере на 2, по меньшей мере на 3, по меньшей мере на 4, по меньшей мере на 5, по меньшей мере на 6, по меньшей мере на 7, по меньшей мере на 8, по меньшей мере на 9, по меньшей мере на 10, по меньшей мере на 11, по меньшей мере на 12, по меньшей мере на 13, по меньшей мере на 14, по меньшей мере на 15, по меньшей мере на 16, по меньшей мере на 17, по меньшей мере на 18, по меньшей мере на 19, по меньшей мере на 20, по меньшей мере на 21, по меньшей мере на 22, по меньшей мере на 23, по меньшей мере на 24, по меньшей мере на 25, по меньшей мере на 26, по меньшей мере на 27, по меньшей мере на 28, по меньшей мере на 29, по меньшей мере на 30, по меньшей мере на 31, по меньшей мере на 32, по меньшей мере на 33, по меньшей мере на 34, по меньшей мере на 35, по меньшей мере на 36, по меньшей мере на 37, по меньшей мере на 38, по меньшей мере на 39, по меньшей мере на 40, по меньшей мере на 41, по меньшей мере на 42, по меньшей мере на 43, по меньшей мере на 44, по меньшей мере на 45, по меньшей мере на 46, по меньшей мере на 47, по меньшей мере на 48, по меньшей мере на 49, по меньшей мере на 50, по меньшей мере на 51, по меньшей мере на 52, по меньшей мере на 53, по меньшей мере на 54, по меньшей мере на 55, по меньшей мере на 56, по меньшей мере на 57, по меньшей мере на 58, по меньшей мере на 59, по меньшей мере на 60, по меньшей мере на 61, по меньшей мере на 62, по меньшей мере на 63, по меньшей мере на 64, по меньшей мере на 65, по меньшей мере на 66, по меньшей мере на 67, по меньшей мере на 68, по меньшей мере на 69, по меньшей мере на 70, по меньшей мере на 71, по меньшей мере на 72, по меньшей мере на 73, по меньшей мере на 74, по меньшей мере на 75, по меньшей мере на 76, по меньшей мере на 77, по меньшей мере на 78, по меньшей мере на 79, по меньшей мере на 80, по меньшей мере на 81, по меньшей мере на 82, по

меньшей мере на 83, по меньшей мере на 84, по меньшей мере на 85, по меньшей мере на 86, по меньшей мере на 87, по меньшей мере на 88, по меньшей мере на 89, по меньшей мере на 90, по меньшей мере на 91, по меньшей мере на 92, по меньшей мере на 93, по меньшей мере на 94, по меньшей мере на 95, по меньшей мере на 96, по меньшей мере на 97, по меньшей мере на 98 или по меньшей мере на 99. В некоторых вариантах осуществления лечение антителом, описанным в настоящем документе, приводит к увеличению PCS пациента, измеренному с помощью SF-36 или SF36v2, примерно на 1, примерно на 2, примерно на 3, примерно на 4, примерно на 5, примерно на 6, примерно на 7, примерно на 8, примерно на 9, примерно на 10, примерно на 11, примерно на 12, примерно на 13, примерно на 14, примерно на 15, примерно на 16, примерно на 17, примерно на 18, примерно на 19, примерно на 20, примерно на 21, примерно на 22, примерно на 23, примерно на 24, примерно на 25, примерно на 26, примерно на 27, примерно на 28, примерно на 29, примерно на 30, примерно на 31, примерно на 32, примерно на 33, примерно на 34, примерно на 35, примерно на 36, примерно на 37, примерно на 38, примерно на 39, примерно на 40, примерно на 41, примерно на 42, примерно на 43, примерно на 44, примерно на 45, примерно на 46, примерно на 47, примерно на 48, примерно на 49, примерно на 50, примерно на 51, примерно на 52, примерно на 53, примерно на 54, примерно на 55, примерно на 56, примерно на 57, примерно на 58, примерно на 59, примерно на 60, примерно на 61, примерно на 62, примерно на 63, примерно на 64, примерно на 65, примерно на 66, примерно на 67, примерно на 68, примерно на 69, примерно на 70, примерно на 71, примерно на 72, примерно на 73, примерно на 74, примерно на 75, примерно на 76, примерно на 77, примерно на 78, примерно на 79, примерно на 80, примерно на 81, примерно на 82, примерно на 83, примерно на 84, примерно на 85, примерно на 86, примерно на 87, примерно на 88, примерно на 89, примерно на 90, примерно на 91, примерно на 92, примерно на 93, примерно на 94, примерно на 95, примерно на 96, примерно на 97, примерно на 98, примерно на 99 или примерно на 100.

Уменьшенная продолжительность пребывания в больнице или уменьшенная частота госпитализации в течение более 90 дней пациентов, получавших лечение антителами, описанными в настоящем документе, по сравнению с пациентами, которые не получали антитело, также может указывать на улучшение состояния здоровья пациента. Улучшение состояния здоровья также может быть продемонстрировано более длительной выживаемостью пациента, получающего антитело, по сравнению с пациентами, не получающими лечение, примерно в то же время. В некоторых вариантах осуществления лечение антителом, описанным в настоящем документе, может снизить риск смертности от

всех причин для пациента, получавшего лечение, по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 6%, по меньшей мере на 7%, по меньшей мере на 8%, по меньшей мере на 9%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 11%, по меньшей мере на 12%, по меньшей мере на 13%, по меньшей мере на 14%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 16%, по меньшей мере на 17%, по меньшей мере на 18%, по меньшей мере на 19%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 21%, по меньшей мере на 22%, по меньшей мере на 23%, по меньшей мере на 24%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 26%, по меньшей мере на 27%, по меньшей мере на 28%, по меньшей мере на 29%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 31%, по меньшей мере на 32%, по меньшей мере на 33%, по меньшей мере на 34%, по меньшей мере на 35%, по меньшей мере на 36%, по меньшей мере на 37%, по меньшей мере на 38%, по меньшей мере на 39%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 41%, по меньшей мере на 42%, по меньшей мере на 43%, по меньшей мере на 44%, по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 46%, по меньшей мере на 47%, по меньшей мере на 48%, по меньшей мере на 49%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 51%, по меньшей мере на 52%, по меньшей мере на 53%, по меньшей мере на 54% по меньшей мере на 55%, по меньшей мере на 56%, по меньшей мере на 57%, по меньшей мере на 58%, по меньшей мере на 59%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 61%, по меньшей мере на 62%, по меньшей мере на 63%, по меньшей мере на 64%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 66%, по меньшей мере на 67%, по меньшей мере на 68%, по меньшей мере на 69%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 71%, по меньшей мере на 72%, по меньшей мере на 73%, по меньшей мере на 74%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 76%, по меньшей мере на 77%, по меньшей мере на 78%, по меньшей мере на 79%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 81%, по меньшей мере на 82%, по меньшей мере на 83%, по меньшей мере на 84%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 86%, по меньшей мере на 87%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 89%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% по сравнению с контрольными пациентами, получавшими лечение, что может быть определено путем расчета отношений риска между пациентами, получавшими лечение и пациентами, не получавшими лечение.

В некоторых вариантах осуществления лечение антителами, описанными в настоящем документе, может снизить риск смертности от всех причин для пациента, получавшего лечение, примерно на 5%, примерно на 6%, примерно на 7%, примерно на 8%, примерно на 9%, примерно на 10%, примерно на 11%, примерно на 12%, примерно на 13%,

примерно на 14%, примерно на 15%, примерно на 16%, примерно на 17%, примерно на 18%, примерно на 19%, примерно на 20%, примерно на 21%, примерно на 22%, примерно на 23%, примерно на 24%, примерно на 25%, примерно на 26%, примерно на 27%, примерно на 28%, примерно на 29%, примерно на 30%, примерно на 31%, примерно на 32%, примерно на 33%, примерно на 34%, примерно на 35%, примерно на 36%, примерно на 37%, примерно на 38%, примерно на 39%, примерно на 40%, примерно на 41%, примерно на 42%, примерно на 43%, примерно на 44%, примерно на 45%, примерно на 46%, примерно на 47%, примерно на 48%, примерно на 49%, примерно на 50%, примерно на 51%, примерно на 52%, примерно на 53%, примерно на 54%, примерно на 55%, примерно на 56%, примерно на 57%, примерно на 58%, примерно на 59%, примерно на 60%, примерно на 61%, примерно на 62%, примерно на 63%, примерно на 64%, примерно на 65%, примерно на 66%, примерно на 67%, примерно на 68%, примерно на 69%, примерно на 70%, примерно на 71%, примерно на 72%, примерно на 73%, примерно на 74%, примерно на 75%, примерно на 76%, примерно на 77%, примерно на 78%, примерно на 79%, примерно на 80%, примерно на 81%, примерно на 82%, примерно на 83%, примерно на 84%, примерно на 85%, примерно на 86%, примерно на 87%, примерно на 88%, примерно на 89%, примерно на 90%, примерно на 91%, примерно на 92%, примерно на 93%, примерно на 94%, примерно на 95%, примерно на 96%, примерно на 97%, примерно на 98%, примерно на 99% или примерно на 100% по сравнению с контрольными пациентами, получавшими лечение, что может быть определено путем расчета отношений риска между пациентами, получавшими лечение и пациентами, не получавшими лечение. В некоторых вариантах осуществления лечение антителами, описанными в настоящем документе, может снизить риск смертности от всех причин для пациента, получавшего лечение, примерно на 45%, 48,9%, 50%, 50,2%, 60%, 62,2%, 65%, 70%, 75%, 79,9%, 80% или 81,5% по сравнению с контрольными пациентами, получавшими лечение, что может быть определено путем расчета отношений риска между пациентами, получавшими лечение, и пациентами, не получавшими лечение.

Например, риск смертности от всех причин для некоторых пациентов с IV стадией по Мейо может быть снижен примерно на 50,2% и примерно на 79,9% для некоторых пациентов с IV стадией по Мейо, если такие пациенты имеют некоторый уровень функционального резерва до лечения, как определено исходным значением 6MWT, составляющей 150 метров или более и фракцией выброса, составляющей более 50%.

В некоторых вариантах осуществления риск смертности от всех причин для некоторых пациентов с IV стадией по Мейо может быть снижен по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 6%, по меньшей мере на 7%, по меньшей мере на 8%, по меньшей мере на 9%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 11%, по меньшей мере на 12%, по

меньшей мере на 13%, по меньшей мере на 14%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 16%, по меньшей мере на 17%, по меньшей мере на 18%, по меньшей мере на 19%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 21%, по меньшей мере на 22%, по меньшей мере на 23%, по меньшей мере на 24%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 26%, по меньшей мере на 27%, по меньшей мере на 28%, по меньшей мере на 29%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 31%, по меньшей мере на 32%, по меньшей мере на 33%, по меньшей мере на 34%, по меньшей мере на 35%, по меньшей мере на 36%, по меньшей мере на 37%, по меньшей мере на 38%, по меньшей мере на 39%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 41%, по меньшей мере на 42%, по меньшей мере на 43%, по меньшей мере на 44%, по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 46%, по меньшей мере на 47%, по меньшей мере на 48%, по меньшей мере на 49%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 51%, по меньшей мере на 52%, по меньшей мере на 53%, по меньшей мере на 54%, по меньшей мере на 55%, по меньшей мере на 56%, по меньшей мере на 57%, по меньшей мере на 58%, по меньшей мере на 59%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 61%, по меньшей мере на 62%, по меньшей мере на 63%, по меньшей мере на 64%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 66%, по меньшей мере на 67%, по меньшей мере на 68%, по меньшей мере на 69%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 71%, по меньшей мере на 72%, по меньшей мере на 73%, по меньшей мере на 74%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 76%, по меньшей мере на 77%, по меньшей мере на 78%, по меньшей мере на 79%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 81%, по меньшей мере на 82%, по меньшей мере на 83%, по меньшей мере на 84%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 86%, по меньшей мере на 87%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 89%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99%, если они имеют фракцию выброса более 50%. В некоторых вариантах осуществления риск смертности от всех причин у некоторых пациентов с IV стадией по Мейо может быть снижен примерно на 5%, примерно на 6%, примерно на 7%, примерно на 8%, примерно на 9%, примерно на 10%, примерно на 11%, примерно на 12%, примерно на 13%, примерно на 14%, примерно на 15%, примерно на 16%, примерно на 17%, примерно на 18%, примерно на 19%, примерно на 20%, примерно на 21%, примерно на 22%, примерно на 23%, примерно на 24%, примерно на 25%, примерно на 26%, примерно на 27%, примерно на 28%, примерно на 29%, примерно на 30%, примерно на 31%, примерно на 32%, примерно на 33%, примерно на 34%, примерно на 35%, примерно на 36%, примерно на 37%, примерно на 38%, примерно на 39%, примерно на 40%, примерно на 41%, примерно на 42%, примерно на 43%, примерно

на 44%, примерно на 45%, примерно на 46%, примерно на 47%, примерно на 48%, примерно на 49%, примерно на 50%, примерно на 51%, примерно на 52%, примерно на 53%, примерно на 54%, примерно на 55%, примерно на 56%, примерно на 57%, примерно на 58%, примерно на 59%, примерно на 60%, примерно на 61%, примерно на 62%, примерно на 63%, примерно на 64%, примерно на 65%, примерно на 66%, примерно на 67%, примерно на 68%, примерно на 69%, примерно на 70%, примерно на 71%, примерно на 72%, примерно на 73%, примерно на 74%, примерно на 75%, примерно на 76%, примерно на 77%, примерно на 78%, примерно на 79%, примерно на 80%, примерно на 81%, примерно на 82%, примерно на 83%, примерно на 84%, примерно на 85%, примерно на 86%, примерно на 87%, примерно на 88%, примерно на 89%, примерно на 90%, примерно на 91%, примерно на 92%, примерно на 93%, примерно на 94%, примерно на 95%, примерно на 96%, примерно на 97%, примерно на 98%, примерно на 99% или примерно на 100%, если они имеют фракцию выброса более 50%. В некоторых вариантах осуществления риск смертности от всех причин у некоторых пациентов с IV стадией по Мейо может быть снижен примерно на 81,5%, если у них фракция выброса составляет более 50%.

В некоторых вариантах осуществления риск смертности от всех причин у некоторых пациентов с исходным значением бМWT 150 или более метров и фракцией выброса более 50%, независимо от стадии по Майо, может быть снижен по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 6%, по меньшей мере на 7%, по меньшей мере на 8%, по меньшей мере на 9%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 11%, по меньшей мере на 12%, по меньшей мере на 13%, по меньшей мере на 14%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 16%, по меньшей мере на 17%, по меньшей мере на 18%, по меньшей мере на 19%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 21%, по меньшей мере на 22%, по меньшей мере на 23%, по меньшей мере на 24%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 26%, по меньшей мере на 27%, по меньшей мере на 28%, по меньшей мере на 29%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 31%, по меньшей мере на 32%, по меньшей мере на 33%, по меньшей мере на 34%, по меньшей мере на 35%, по меньшей мере на 36%, по меньшей мере на 37%, по меньшей мере на 38%, по меньшей мере на 39%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 41%, по меньшей мере на 42%, по меньшей мере на 43%, по меньшей мере на 44%, по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 46%, по меньшей мере на 47%, по меньшей мере на 48%, по меньшей мере на 49%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 51%, по меньшей мере на 52%, по меньшей мере на 53%, по меньшей мере на 54%, по меньшей мере на 55%, по меньшей мере на 56%, по меньшей мере на 57%, по меньшей мере на 58%, по меньшей мере на 59%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 61%, по меньшей мере на 62%, по меньшей мере на 63%, по меньшей мере на 64%, по меньшей мере

на 65%, по меньшей мере на 66%, по меньшей мере на 67%, по меньшей мере на 68%, по меньшей мере на 69%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 71%, по меньшей мере на 72%, по меньшей мере на 73%, по меньшей мере на 74%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 76%, по меньшей мере на 77%, по меньшей мере на 78%, по меньшей мере на 79%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 81%, по меньшей мере на 82%, по меньшей мере на 83%, по меньшей мере на 84%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 86%, по меньшей мере на 87%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 89%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99%, если они имеют фракцию выброса 50% или более. В некоторых вариантах осуществления риск смертности от всех причин у некоторых пациентов, прошедших 6MWT 150 метров или более на исходном уровне и фракцию выброса более 50%, независимо от стадии по Мейо может быть снижен примерно на 5%, примерно на 6%, примерно на 7%, примерно на 8%, примерно на 9%, примерно на 10%, примерно на 11%, примерно на 12%, примерно на 13%, примерно на 14%, примерно на 15%, примерно на 16%, примерно на 17%, примерно на 18%, примерно на 19%, примерно на 20%, примерно на 21%, примерно на 22%, примерно на 23%, примерно на 24%, примерно на 25%, примерно на 26%, примерно на 27%, примерно на 28%, примерно на 29%, примерно на 30%, примерно на 31%, примерно на 32%, примерно на 33%, примерно на 34%, примерно на 35%, примерно на 36%, примерно на 37%, примерно на 38%, примерно на 39%, примерно на 40%, примерно на 41%, примерно на 42%, примерно на 43%, примерно на 44%, примерно на 45%, примерно на 46%, примерно на 47%, примерно на 48%, примерно на 49%, примерно на 50%, примерно на 51%, примерно на 52%, примерно на 53%, примерно на 54%, примерно на 55%, примерно на 56%, примерно на 57%, примерно на 58%, примерно на 59%, примерно на 60%, примерно на 61%, примерно на 62%, примерно на 63%, примерно на 64%, примерно на 65%, примерно на 66%, примерно на 67%, примерно на 68%, примерно на 69%, примерно на 70%, примерно на 71%, примерно на 72%, примерно на 73%, примерно на 74%, примерно на 75%, примерно на 76%, примерно на 77%, примерно на 78%, примерно на 79%, примерно на 80%, примерно на 81%, примерно на 82%, примерно на 83%, примерно на 84%, примерно на 85%, примерно на 86%, примерно на 87%, примерно на 88%, примерно на 89%, примерно на 90%, примерно на 91%, примерно на 92%, примерно на 93%, примерно на 94%, примерно на 95%, примерно на 96%, примерно на 97%, примерно на 98%, примерно на 99% или примерно на 100%, если они имеют фракцию выброса 50% или более. В некоторых вариантах осуществления риск смертности от всех причин у некоторых пациентов, имеющих исходный уровень 6MWT 150 метрам или более и фракцию выброса

более 50%, независимо от стадии по Мейо, может быть снижен примерно на 48,9%. Риск сердечной смертности у некоторых пациентов с IV стадией по Мейо может быть снижен примерно на 62,2%.

В некоторых вариантах осуществления лечение одним или более антителами, описанными в настоящем документе, приводит к увеличению 6MWT пациента по меньшей мере на 1 метр, по меньшей мере на 2 метра, по меньшей мере на 3 метра, по меньшей мере на 4 метра, по меньшей мере на 5 метров, по меньшей мере на 6 метров, по меньшей мере на 7 метров, по меньшей мере на 8 метров, по меньшей мере на 9 метров, по меньшей мере на 10 метров, по меньшей мере на 11 метров, по меньшей мере на 12 метров, по меньшей мере на 13 метров, по меньшей мере на 14 метров, по меньшей мере на 15 метров, по меньшей мере на 16 метров, по меньшей мере на 17 метров, по меньшей мере на 18 метров, по меньшей мере на 19 метров, по меньшей мере на 20 метров, по меньшей мере на 21 метр, по меньшей мере на 22 метра, по меньшей мере на 23 метра, по меньшей мере на 24 метра, по меньшей мере на 25 метров, по меньшей мере на 26 метров, по меньшей мере на 27 метров, по меньшей мере на 28 метров, по меньшей мере на 29 метров, по меньшей мере на 30 метров, по меньшей мере на 31 метр, по меньшей мере на 32 метра, по меньшей мере на 33 метра, по меньшей мере на 34 метра, по меньшей мере на 35 метров, по меньшей мере на 36 метров, по меньшей мере на 37 метров, по меньшей мере на 38 метров, по меньшей мере на 39 метров, по меньшей мере на 40 метров, по меньшей мере на 41 метр, по меньшей мере на 42 метра, по меньшей мере на 43 метра, по меньшей мере на 44 метра, по меньшей мере на 45 метров, по меньшей мере на 46 метров, по меньшей мере на 47 метров, по меньшей мере на 48 метров, по меньшей мере на 49 метров, по меньшей мере на 50 метров, по меньшей мере на 51 метр, по меньшей мере на 52 метра, по меньшей мере на 53 метра, по меньшей мере на 54 метра, по меньшей мере на 55 метров, по меньшей мере на 56 метров, по меньшей мере на 57 метров, по меньшей мере на 58 метров, по меньшей мере на 59 метров, по меньшей мере на 60 метров, по меньшей мере на 61 метр, по меньшей мере на 62 метр, по меньшей мере на 63 метра, по меньшей мере на 64 метра, по меньшей мере на 65 метров, по меньшей мере на 66 метров, по меньшей мере на 67 метров, по меньшей мере на 68 метров, по меньшей мере на 69 метров, по меньшей мере на 70 метров, по меньшей мере на 71 метр, по меньшей мере на 72 метра, по меньшей мере на 73 метра, по меньшей мере на 74 метра, по меньшей мере на 75 метров, по меньшей мере на 76 метров, по меньшей мере на 77 метров, по меньшей мере на 78 метров, по меньшей мере на 79 метров, по меньшей мере на 80 метров, по меньшей мере на 81 метр, по меньшей мере на 82 метра, по меньшей мере на 83 метра, по меньшей мере на 84 метра, по меньшей мере на 85 метров, по меньшей мере на 86 метров, по меньшей мере на 87 метров, по меньшей мере на 88

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

В некоторых вариантах осуществления лечение одним или более антителами, описанными в настоящем изобретении, приводит к увеличению бMWT пациента по

примерно на 25%, примерно на 26%, примерно на 27%, примерно на 28%, примерно на 29%, примерно на 30%, примерно на 31%, примерно на 32%, примерно на 33%, примерно на 34%, примерно на 35%, примерно на 36%, примерно на 37%, примерно на 38%, примерно на 39%, примерно на 40%, примерно на 41%, примерно на 42%, примерно на 43%, примерно на 44%, примерно на 45%, примерно на 46%, примерно на 47%, примерно на 48%, примерно на 49%, примерно на 50%, примерно на 51%, примерно на 52%, примерно на 53%, примерно на 54%, примерно на 55%, примерно на 56%, примерно на 57%, примерно на 58%, примерно на 59%, примерно на 60%, примерно на 61%, примерно на 62%, примерно на 63%, примерно на 64%, примерно на 65%, примерно на 66%, примерно на 67%, примерно на 68%, примерно на 69%, примерно на 70%, примерно на 71%, примерно на 72%, примерно на 73%, примерно на 74%, примерно на 75%, примерно на 76%, примерно на 77%, примерно на 78%, примерно на 79%, примерно на 80%, примерно на 81%, примерно на 82%, примерно на 83%, примерно на 84%, примерно на 85%, примерно на 86%, примерно на 87%, примерно на 88%, примерно на 89%, примерно на 90%, примерно на 91%, примерно на 92%, примерно на 93%, примерно на 94%, примерно на 95%, примерно на 96%, примерно на 97%, примерно на 98%, примерно на 99% или примерно на 100%.

В некоторых вариантах осуществления лечение одним или более антителами, описанными в настоящем документе, приводит к снижению фракции выброса у пациента на 50% или менее, 49% или менее, 48% или менее, 47% или менее, 46% или менее, 45% или менее, 44% или менее, 43% или менее, 42% или менее, 41% или менее, 40% или менее, 39% или менее, 38% или менее, 37% или менее, 36% или менее, 35% или менее, 34% или менее, 33% или менее, 32% или менее, 31% или менее, 30% или менее, 29% или менее, 28% или менее, 27% или менее, 26% или менее, 25% или менее, 24% или менее, 23% или менее, 22% или менее, 21% или менее, 20% или менее, 19% или менее, 18% или менее, 17% или менее, 16% или менее, 15% или менее, 14% или менее, 13% или менее, 12% или менее, 11% или менее, 10% или менее, 9% или менее, 8% или менее, 7% или менее, 6% или менее, 5% или менее, 4% или менее, 3% или менее, 2% или менее, 1% или менее, или 0%.

В некоторых вариантах осуществления лечение одним и ли более антителами, описанными в настоящем документе, приводит к увеличению выживаемости пациента по меньшей мере на 1 месяц, по меньшей мере на 2 месяца, по меньшей мере на 3 месяца, по меньшей мере на 4 месяца, по меньшей мере на 5 месяцев, по меньшей мере на 6 месяцев, по меньшей мере на 7 месяцев, по меньшей мере на 8 месяцев, по меньшей мере на 9 месяцев, по меньшей мере на 10 месяцев, по меньшей мере на 11 месяцев, по меньшей мере на 12 месяцев, по меньшей мере на 13 месяцев, по меньшей мере на 14 месяцев, по меньшей мере на 15 месяцев, по меньшей мере на 16 месяцев, по меньшей мере на 17 месяцев, по

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

В некоторых вариантах осуществления лечение прекращали для пациента в одном или более из следующих случаев:

- NT-proBNP составляет более 8500 пг/мл или NT-proBNP составляет менее 1800 пг/мл или составляет более 8500 пг/мл

- Тропонин-Т составляет 0,03 нг/мл или менее или менее 0,025 нг/мл

- dFLC составляет менее 18 мг/дл,

- Абсолютное количество нейтрофилов (ANC) составляет менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$

- Количество тромбоцитов составляет менее $75 \times 10^9/\text{л}$

- Гемоглобин составляет менее 9 г/дл

- Общий билирубин в более 2 раз выше верхней границы нормы (\times ULN (ULN - верхняя граница нормы))

- Аспаратаминотрансфераза (AST)/сывороточная глутаминооксалоуксусная трансаминаза (SGOT) в более 3 раз выше ULN

- Аланинаминотрансфераза (ALT)/сывороточная глутамин-пирувотрансфераза (SGPT) в более 3 раз выше ULN

- Щелочная фосфатаза (ALP) в более 5 раз выше ULN (за исключением субъектов с гепатомегалией и изоферментами, специфичными для печени, а не костей).

- Расчетная скорость клубочковой фильтрации (eGFR) составляет менее 30 мл/мин/1,73 м², рассчитанная по уравнению Сотрудничества в области эпидемиологии хронических заболеваний почек (CKD-EPI)

- Систолическое артериальное давление в положении сидя составляет менее 90 или более 180 мм рт. ст.

- Дистанция, пройденная во время 6MWT, составляет менее 30 метров или более 550 метров или менее

- Прохождение ASCT (аутологичная трансплантация стволовых клеток) или трансплантацию органов
- Инфаркт миокарда, неконтролируемая стенокардия, тяжелые неконтролируемые желудочковые аритмии или электрокардиографические (ECG) признаки острой ишемии
- Тяжелый стеноз клапана (например, аортальный или митральный стеноз с площадью клапана менее 1,0 см²) или тяжелое врожденное заболевание сердца
- Признаки ECG острой ишемии или аномалии активной проводящей системы, за исключением любого из следующих: AV-блокада первой степени, AV-блокада второй степени типа 1 (1 типа Мобица/тип Венкебаха), блокада правой или левой ножки пучка Гиса и фибрилляция предсердий с контролируемой частотой желудочков (неконтролируемая частота желудочков [более 110 ударов в минуту] не допускается [определяется в среднем тремя ударами в отведении II или тремя репрезентативными ударами, если отведение II не является репрезентативным для общей EKG])
- Периферическая нейропатия, оцененная в соответствии с Общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального онкологического института (NCI-CTCAE) 2 степени с болью, 3 степени или 4 степени
- Активное злокачественное новообразование, за исключением любого из следующего: базально-клеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома или рак шейки матки *in situ*, которые лечили надлежащим образом, рак I стадии, который лечили надлежащим образом, от которого субъекта находится в ремиссии в настоящее время и находился в ремиссии (например, в течение 2 лет), рак предстательной железы низкого риска с оценкой по шкале Глисона менее 7 и простат-специфическим антигеном менее 10 мг/мл, и любой другой рак, от которого субъект находился в ремиссии (например, в течение 2 лет или более)
- Эпилепсия или судорожное расстройство, за исключением фебрильных судорог у детей
- Подходящие антитела, составы и схемы лечения для способов и применений, описанных в настоящем документе, обсуждаются более подробно ниже.

III. Антитела

Способы согласно настоящему изобретению включают введение пациенту одного или более антител. Например, способы согласно 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 амилоида А человека или специфически связываются с тем же эпитопом, что и 11-1F4 (патент США № 8105594), 2A4 или 7D8 (патенты США № 7928203). В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой гуманизованную версию 2A4. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой химерную или гуманизованную версию 11-1F4, такую как, например, Ch mAb (химерное моноклональное антитело) 11-1F4, CAEL-101. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело, описанное в публикации заявки на патент США № 20190038745A1, публикации заявки на патент США № 20200002410A1 и патенте США № 10,046,050. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит переменную область легкой цепи, содержащую три определяющие комплементарность области, представленные в SEQ ID NO: 3, 4 и 5, и переменную область тяжелой цепи, содержащую три определяющие комплементарность области, представленные в SEQ ID NO: 6, 7 и 8. В некоторых вариантах осуществления переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 2.

В других способах антитело содержит переменные области легкой цепи и тяжелой цепи мышинового, химерного или гуманизованного антитела 2A4 или мышинового, химерного или гуманизованного антитела 7D8, как описано в патенте США № 7928203 и международной публикации PCT № WO 2009/086539, полное содержание каждой из которых включено в настоящий документ посредством ссылки, и последовательности переменной области легкой цепи и тяжелой цепи, описанные в указанном патенте и публикации, специально включены в настоящий документ посредством ссылки. Некоторые составы для способов, описанных в настоящем документе, описаны в патенте США № 9089529 и международной публикации PCT № WO 2013/063284.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 10, и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 11-13. Например, антитело может содержать легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 10, и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 12. Антитело может содержать или не содержать лидерные последовательности вышеуказанных аминокислотных последовательностей легкой цепи и тяжелой цепи. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой биртамимаб (регистрационный номер CAS 1608108-91-3).

В других способах антитело представляет собой фрагмент антитела 2A4 или 7D8, включая его химерные и гуманизированные варианты, такие как фрагмент Fab, фрагмент Fab', фрагмент F(ab')₂, F(ab)₂, Dab, нанотело или Fv. Как более подробно обсуждается ниже, антитела можно вводить в виде фармацевтического состава.

В некоторых вариантах осуществления способы согласно настоящему изобретению включают введение пациенту второго антитела. В некоторых вариантах осуществления второе антитело представляет собой даратумумаб.

Даратумумаб представляет собой таргетную терапию (моноклональное антитело человека IgG1k), нацеленную на CD38. CD38 представляет собой гликопротеин клеточной поверхности, который высоко экспрессируется на клетках миеломы. Он экспрессируется на низких уровнях на нормальных миелоидных и лимфоидных (нормальных) типах белых кровяных клеток. Когда даратумумаб связывается с CD38, он ингибирует рост CD38-экспрессирующих клеток (например, раковых клеток и плазматических клеток) и индуцирует апоптоз (гибель клеток) непосредственно с помощью опосредованного перекрестного связывания и иммуноопосредованного лизиса опухолевых клеток посредством комплементзависимой цитотоксичности, антителозависимой клеточной цитотоксичности и антителозависимого клеточного фагоцитоза.

DARZALEX® (даратумумаб) одобрен FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в США). См. DARZALEX® [Листок-вкладыш] Janssen Biotech (2015) <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=761036>. Он доступен в виде инъекции для внутривенного применения. DARZALEX представляет собой CD38-направленное цитолитическое антитело, показанное для лечения взрослых пациентов с миеломной юлезью. Рекомендуемая доза составляет 16 мг/кг фактической массы тела. См. Листок-вкладыш для полного описания показаний и применения, а также дозы и введения.

DARZALEX FASPRO® (даратумумаб и гиалуронидаза-fihj) одобрен FDA. См. DARZALEX FASPRO® [Листок-вкладыш] Janssen Biotech (2020) <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=761145>. Он доступен в виде инъекции для подкожного применения. DARZALEX FASPRO представляет собой комбинацию даратумумаба, CD38-направленного цитолитического антитела, и гиалуронидазы, эндогликозидазы, показанной для лечения взрослых пациентов с:

- миеломной болезнью и
- амилоидозом легкой цепи (AL) в комбинации с бортезомибом, циклофосфамидом

и дексаметазоном у впервые диагностированных пациентов. Это показание одобрено при ускоренном утверждении на основе частоты ответов. Продолжение одобрения этого показания может зависеть от проверки и описания клинической пользы в подтверждающем(ых) исследовании(ях).

DARZALEX FASPRO не показан и не рекомендуется для лечения пациентов с амилоидозом легкой цепи (AL), у которых есть сердечные заболевания класса IIIB или IV класса по NYHA (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация) или IIIB стадия по Мейо за пределами контролируемых клинических исследований. См. Листок-вкладыш для полного описания показаний и применения, а также дозы и введения.

Во листке-вкладыше DARZALEX FASPRO указано: «Серьезные или фатальные сердечные нежелательные реакции произошли у пациентов с амилоидозом легкой цепи (AL), которые получали DARZALEX FASPRO в комбинации с бортезомибом, циклофосфамидом и дексаметазоном [см. Побочные реакции (6.1)]. Серьезные нарушения со стороны сердца наблюдались у 16%, а смертельные нарушения со стороны сердца наблюдались у 10% пациентов. Пациенты с болезнью класса IIIA по NYHA или IIIA стадией по Мейо могут подвергаться большему риску. Пациенты с болезнью класса IIIB или IV по NYHA не изучались».

Для пациентов с AL-амилоидозом, которым вводили даратумумаб, явного преимущества в выживаемости не наблюдалось. Kastritis et al. сообщили в 2021 году, что при среднем времени наблюдения 11,4 месяца в исследовании фазы 3 ANDROMEDA 56 пациентов умерли - 27 в группе даратумумаба (даратумумаб+CyBorD) и 29 в контрольной группе (CyBorD). Kastritis, et al. N Engl J Med. 2021 Jul 1;385(1):46-58.

Кроме того, в ANDROMEDA ранняя смерть (т.е. менее 60 дней от начала терапии) произошла у 13 пациентов в каждой группе, и общая смерть рассматривалась как связанные нежелательные явления у 23 пациентов (11,9%) в группе даратумумаба-CyBorD и у 14 пациентов (7,4%) в группе CyBorD; прогрессирование заболевания как причина смерти было зарегистрировано у 1,0% в группе даратумумаба-CyBorD по сравнению с 4,8% в группе CyBorD. Как и ожидалось, большинство нежелательных явлений, которые считались ведущими к смерти, а также смертность в целом, в основном наблюдались у пациентов с запущенным сердечным амилоидозом, и у всех пациентов, которые умерли из-за сердечных осложнений, наблюдалось амилоидотическое поражение сердца. Theodorakakou, et al., Ther Adv Hematol. 2021 Nov 23;12:1-10.

IV. Фармацевтические составы и продукты

В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе,

антитела по настоящему изобретению можно вводить пациенту в виде фармацевтического состава, например, содержащего, помимо антител, гистидиновый буфер, трегалозу и полисорбат 20. В некоторых таких составах, используемых в способах, описанных выше, антитела присутствуют в концентрации в диапазоне от примерно 1 до примерно 100 мг/мл; гистидиновый буфер присутствует в концентрации в диапазоне от примерно 20 до примерно 30 мМ; трегалоза присутствует в концентрации в диапазоне от примерно 210 до примерно 250 мМ; полисорбат 20 присутствует в концентрации в диапазоне от примерно 0,005% до примерно 0,05% по массе; и pH находится в диапазоне от примерно 6 до примерно 7. Некоторые подходящие составы для способов, описанных в настоящем документе, более подробно описаны ниже.

В некоторых составах антитела присутствуют в концентрации в диапазоне от примерно 5 до примерно 100 мг/мл. В некоторых составах антитела присутствуют в концентрации в диапазоне от примерно 5 до примерно 15 мг/мл. В некоторых составах антитела присутствуют в концентрации в диапазоне от примерно 25 до примерно 75 мг/мл. Например, антитела могут присутствовать в концентрации примерно 10 мг/мл или присутствовать в концентрации примерно 50 мг/мл. Антитела могут присутствовать в стерильной жидкой лекарственной форме от примерно 50 до примерно 500 мг/флакон или более. Например, антитела могут присутствовать в стерильной жидкой лекарственной форме примерно 100 мг/флакон. В другом, неограничивающем примере, антитела могут присутствовать в виде стерильной, лиофилизированной лекарственной формы, которая может быть восстановлена стерильной жидкой лекарственной формой, составляющей примерно 500 мг/флакон. В другом неограничивающем примере антитела могут присутствовать в виде стерильной лиофилизированной лекарственной формы, которую можно восстанавливать стерильной жидкостью объемом примерно 10 мл для лекарственной формы объемом примерно 50 или примерно 500 мг/флакон.

Антитела, используемые в описанных составах, могут быть связаны с терапевтическим фрагментом, таким как цитотоксический агент, радиотерапевтический агент, иммуномодулятор, второе антитело (например, с образованием гетероконъюгата антитела) или любой другой биологически активный агент, который облегчает или усиливает активность химерного или гуманизированного 2A4 или химерного или гуманизированного антитела 7D8 или даратумумаба. Типичные терапевтические фрагменты включают агент, который, как известно, пригоден для лечения, лечения или облегчения амилоидного заболевания или симптомов амилоидного заболевания.

Терапевтические фрагменты и/или обнаруживаемые вещества могут быть связаны или конъюгированы непосредственно с мышинным, химерным или гуманизированным

антителом 2A4, или мышинным, химерным или гуманизированным антителом 7D8, или даратумумабом, или опосредованно через промежуточное соединение (например, линкер) с использованием способов, известных в данной области техники. 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 описанных составах, также включают модифицированные формы мышинных, химерных или гуманизированных антител 2A4 или мышинных, химерных или гуманизированных антител 7D8, или даратумумаб, которые имеют увеличенный период полужизни *in vivo* по сравнению с соответствующими немодифицированными антителами. Такие модифицированные формы могут быть получены, например, гликозилированием, ацетилированием, пегилированием, фосфорилированием, амидированием, дериватизацией известными защитными/блокирующими группами, протеолитическим расщеплением, связыванием с клеточным лигандом или другим белком и т. д. В качестве одного примера, репрезентативные способы продления периода полувыведения антитела описаны в международной публикации PCT № WO 02/060919.

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

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

В некоторых составах полисорбат 20 присутствует в концентрации в диапазоне от примерно 0,005 мас.% до примерно 0,05 мас.%, например, 0,005 мас.%, 0,01 мас.%, 0,015 мас.%, 0,02 мас.%, 0,025 мас.%, 0,03 мас.%, 0,035 мас.%, 0,04 мас.%, 0,045% или 0,05%. Альтернативно, в некоторых составах полисорбат 20 присутствует в концентрации в

диапазоне от примерно 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 0,2 г/л.

Некоторые составы характеризуются рН в диапазоне примерно 6-7, например, 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 примерно 6,5. Некоторые составы характеризуются осмоляльностью примерно 300 мОсм/кг. Наполнитель также может быть включен в некоторые составы.

Как правило, составы являются стерильными, например, в результате стерилизующей фильтрации с использованием фильтра 0,2 мили или μm 0,22 мкм. Составы, описанные в настоящем документе, также, как правило, стабильны при замораживании и размораживании.

Необязательно, составы, описанные в настоящем документе, могут дополнительно содержать другие эксципиенты, такие как сахараиды, многоатомные спирты и аминокислоты (например, аргинин, лизин и метионин).

В настоящем изобретении также предложены составы, по существу не содержащие поверхностно-активного вещества, неорганических солей, дополнительных сахаров и/или других эксципиентов, то есть примерно менее 0,0005%, менее 0,0003% или менее 0,0001% таких соединений.

Типичный состав содержит антитело, содержащее легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 10, и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 11, 12 или 13, которая присутствует в концентрации примерно 50 мг/мл, гистидиновый буфер, присутствующий в концентрации примерно 25 мМ, трегалозу, присутствующую в концентрации примерно 230 мМ, полисорбат 20, присутствующий в концентрации примерно 0,2 г/л, и рН примерно 6,5. Некоторые составы содержат антитело, содержащее легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 10, и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 12, которая присутствует в концентрации примерно 50 мг/мл, гистидиновый буфер, присутствующий в концентрации примерно 25 мМ, трегалозу, присутствующую в концентрации примерно 230 мМ, полисорбат 20, присутствующий в концентрации примерно 0,2 г/л, и рН примерно 6,5. Некоторые составы содержат биртамимаб, который присутствует в концентрации примерно 50 мг/мл, гистидиновый буфер, присутствующий в концентрации примерно 25 мМ, трегалозу, присутствующую в концентрации примерно 230 мМ, полисорбат 20, присутствующий в концентрации примерно 0,2 г/л, и рН примерно 6,5.

Способы, раскрытые в настоящем документе, включают фармацевтические

продукты, содержащие лиофилизированное лекарственное вещество на основе антитела, и инструкции по восстановлению и применению. Например, типичный фармацевтический продукт может включать: (a) флакон, содержащий примерно 100 мг антитела в форме порошка; (b) инструкции по восстановлению антитела; и (c) инструкции по получению восстановленного антитела для инфузии, где (i) антитело содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 10, и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 12-15; и (ii) инструкции по восстановлению требуют восстановления водой для инъекций до экстрагируемого объема 10 мл.

V. Схемы лечения

В контексте настоящего документа термины «лечение» и «обработка» относятся к облегчению или ослаблению одного или более симптомов или эффектов, связанных с заболеванием, профилактике, ингибированию или задержке 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 достижению желаемых результатов, как описано в настоящем документе.

Желаемые результаты лечения, описанного в настоящем документе, варьируются в зависимости от амилоидного заболевания и профиля пациента и легко определяются специалистами в данной области техники. Желаемые результаты включают улучшение состояния здоровья пациента. Как правило, желаемые результаты включают измеримые показатели, такие как снижение и/или клиренс патологических амилоидных фибрилл, снижение или ингибирование агрегации и/или отложения амилоидных фибрилл и повышение иммунного ответа на патологические и/или агрегированные амилоидные фибриллы. Желаемые результаты также включают облегчение специфических симптомов амилоидного заболевания. Например, желаемые результаты лечения AL-амилоидоза включают снижение частоты или тяжести известных симптомов, включая дисфункцию органов, периферическую и вегетативную нейропатию, синдром запястного канала, макроглоссию, рестриктивную кардиомиопатию, артропатию крупных суставов, иммунные дискразии, миеломы, а также скрытые дискразии.

Например, тест 6-минутной ходьбы (6MWT) может быть суррогатной конечной точкой, 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). Он измеряет дистанцию, которую пациенты могут пройти за 6 минут по коридорам длиной тридцать метров. Например, было показано, что средняя

дистанция шестиминутной ходьбы (6MWT) пациентов с AL-амилоидозом с поражением сердца значительно короче, чем дистанция, пройденная пациентами с AL-амилоидозом без поражения сердца. Кроме того, увеличение пройденной дистанции коррелирует со снижением смертности. В некоторых вариантах осуществления исходный уровень 6MWT составляет более 300 метров не зависит от стадирования по Мейо, включая IIIb стадию при прогнозировании выживаемости. В некоторых вариантах осуществления 300 м или более 6MWT является значимым пороговым значением для пациента, получающего лечение в течение по меньшей мере 12 месяцев. В некоторых вариантах осуществления улучшение 6MWT на 33 метра представляет собой клинически значимое значение при сердечно-легочных расстройствах после лечения в течение по меньшей мере 12 месяцев.

В настоящем документе предложены способы лечения пациента с AL-амилоидозом, включая: введение пациенту эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида A человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105); и введение пациенту терапевтически эффективной дозы даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела, если пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо.

В настоящем документе также предложены способы лечения пациента с AL-амилоидозом, включающие: (A) определение одной или более из следующего: стадии по Мейо AL-амилоидоза пациента; дистанции в тесте шестиминутной ходьбы (6MWT) пациента; фракции выброса (EF) пациента; поражения сердца пациента; (B) выбор пациента для лечения (a) антителом, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида A человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), и (b) даратумумабом, если пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо; (C) введение эффективной дозы антитела выбранному пациенту; и (D) введение выбранному пациенту терапевтически эффективной дозы даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела.

Также в настоящем документе предложены способы лечения пациента с AL-амилоидозом, включающие:

- (a) определение одного или более из следующего:
 - (i) стадии AL-амилоидоза по Мейо у пациента;
 - (ii) дистанции в тесте шестиминутной ходьбы (6MWT) пациента;

(iii) фракции выброса (EF) пациента;

(iv) поражения сердца пациента;

(b) отбор пациента для лечения (i) антителом, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), и (ii) даратумумабом, если пациент:

(i) имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо; или

(ii) в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее; или

(iii) в 6MWT проходит 150 метров или более, и имеет EF более 50% на исходном уровне; или

(iv) имеет IV стадию по Мейо и в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 или менее метров; или

(v) имеет IV стадию по Мейо и имеет EF более 50% на исходном уровне; или

(vi) имеет IV стадию по Мейо, в 6MWT проходит 150 метров или более и имеет EF более 50% на исходном уровне;

(vii) имеет поражение сердца;

(viii) имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца, или

(ix) имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее

(b) введение эффективной дозы антитела выбранному пациенту; и

(c) введение выбранному пациенту терапевтически эффективной дозы даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела.

В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

В настоящем документе также предложены способы лечения пациента с AL-амилоидозом, включающие: введение пациенту эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), и введение пациенту терапевтически эффективной дозы даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела, где пациент характеризуется одним или более из следующего: (a) AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, (b) дистанцией шестиминутной ходьбы

(6MWT) 30 метров или более и 550 метров или менее, (c) дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (d) IV стадию по Мейо и EF более 50%, (e) IV стадию по Мейо и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее, (f) IV стадию по Мейо и дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (g) поражение сердца; (h) AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и поражение сердца; или (i) AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, и поражение сердца и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

В настоящем документе также предложены способы лечения пациента с AL-амилоидозом IV стадии по Мейо и III или IV классом по NYHA, причем способ включает: введение пациенту терапевтически эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), и введение пациенту терапевтически эффективной дозы даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела, где пациент характеризуется одним или более из следующего: (a) дистанцией шестиминутной ходьбы (6MWT) 30 метров или более и 550 метров или менее, (b) дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (c) IV стадией по Мейо и EF более 50%, (d) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее, (e) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (f) поражением сердца; (g) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо и поражением сердца; или (h) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, и поражением сердца и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

В некоторых вариантах осуществления класс по NYHA пациента снижается по меньшей мере на два класса. В некоторых вариантах осуществления класс по NYHA пациента оценивали через девять или более месяцев после лечения.

В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

В настоящем документе также предложены способы лечения пациента с AL-амилоидозом, включающие: определение того, что пациент проходит дистанцию шестиминутной ходьбы (6MWT) 30 метров или более и 550 метров или менее или в 6MWT проходит 150 метров или более и/или фракцию выброса (EF) более 50%; выбор пациента

для лечения антителом, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105) и даратумумабом; введение эффективной дозы антитела выбранному пациенту; и введение выбранному пациенту терапевтически эффективного количества даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела, где пациент характеризуется одним или более из следующего: (a) дистанцией шестиминутной ходьбы (6MWT) 30 метров или более и 550 метров или менее, (b) дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (c) стадией IV по Мейо и EF более 50%, (d) стадией IV по Мейо и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее, (e) стадией IV по Мейо и дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (f) поражением сердца; (g) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо и поражением сердца; или (h) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, поражением сердца и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

В настоящем документе также предложены способы лечения пациента с AL-амилоидозом, который проходит дистанцию шестиминутной ходьбы (6MWT) 30 метров или более и 550 метров или менее или в 6MWT проходит 150 метров или более, и/или имеет фракцию выброса (EF) более 50%, включающие: введение пациенту эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105); и введения пациенту терапевтически эффективного количества даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела, где пациент характеризуется одним или более из следующего: (a) дистанцией шестиминутной ходьбы (6MWT) 30 метров или более и 550 метров или менее, (b) дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (c) IV стадией по Мейо и EF более 50%, (d) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее, (e) IV стадией Майо и дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (f) поражением сердца; (g) AL-амилоидоз IV стадией по Мейо и поражением сердца; или (h) AL амилоидозом IV стадии по Мейо, поражением сердца и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT

проходит 30 метров или более и 550 метров или менее. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

В настоящем документе также предложены способы снижения смертности и риска смертности пациента с AL-амилоидозом IV стадии по Мейо и III или IV классом по NYHA, причем способ включает: введение пациенту терапевтически эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), и введение пациенту терапевтически эффективной дозы даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела, где пациент характеризуется одно или более из следующего: (a) дистанцией шестиминутной ходьбы (6MWT) 30 метров или более и 550 метров или менее, (b) дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (c) IV стадией по Мейо и EF более 50%, (d) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее, (e) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (f) поражением сердца; (g) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо и поражением сердца; или (h) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, и поражением сердца и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

В некоторых вариантах осуществления второе антитело (например, даратумумаб)

вводили пациенту спустя от 5 до примерно 120 минут после завершения введения первого антитела. В некоторых вариантах осуществления второе антитело (например, даратумумаб) вводили спустя примерно 5, примерно 10, примерно 15, примерно 20, примерно 25, примерно 30, примерно 35, примерно 40, примерно 45, примерно 50, примерно 55, примерно 60, примерно 65, примерно 70, примерно 75, примерно 80, примерно 85, примерно 90, примерно 95, примерно 100, примерно 105, примерно 110, примерно 115 или примерно 120 минут после завершения введения первого антитела. В некоторых вариантах осуществления второе антитело (например, даратумумаб) вводили одновременно с первым антителом.

В настоящем документе также предложены способы снижения риска смертности пациента с AL-амилоидозом по меньшей мере на 45%, включающий: введение пациенту эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), 6MWT, и введение пациенту терапевтически эффективного количества даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела, где пациент характеризуется одним или более из следующего: (a) дистанцией шестиминутной ходьбы (6MWT) 30 метров или более и 550 метров или менее, (b) дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (c) IV стадией по Мейо и EF более 50%, (d) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее, (e) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (f) поражением сердца; (g) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо и поражением сердца; или (h) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, и поражением сердца и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

Положительное изменение качества жизни, связанное со здоровьем, также является желаемым результатом раскрытых терапий, включая, например, измерение с помощью обследования состояния здоровья SF-36 и/или SF-36v2 (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-36v2 включает показатели, которые представляют восемь измерений функции и благополучия: физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическими проблемами, боли в теле, общее состояние здоровья, жизненная активность, социальное функционирование, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональными проблемами и психического здоровья, а также сводная информация, такие как показатель по шкале физического компонента (PCS) и показатель психического компонента (MCS). Более высокие показатели по шкале SF-36 свидетельствуют о лучшем здоровье. Желаемые результаты раскрытых терапий, как правило, поддаются количественному измерению по сравнению с контрольным или исходным измерением. В контексте настоящего документа относительные термины, такие как «улучшать», «увеличивать» или «уменьшать», указывают на значения относительно контроля, такие как измерение у одного и того же индивидуума до начала лечения, описанного в настоящем документе, или измерение у контрольного индивидуума или группы. Контрольный индивидуум представляет собой индивидуум, страдающий тем же амилоидным заболеванием, что и индивидуум, получающий лечение, который примерно того же возраста, что и индивидуум, получающий лечение (для обеспечения сопоставимости стадий заболевания у индивидуума, получающего лечение, и контрольного индивидуума), но который не получал лечение с использованием описанных составов антител. В этом случае эффективность описанных составов антител оценивали по смещению или тенденции от измеряемых показателей в контроле без лечения. В качестве альтернативы, контрольный индивидуум представляет собой здоровый индивидуум, который примерно того же возраста, что и индивидуум, получающий лечение. В этом случае эффективность описанных составов антител оценивали по сдвигу или тенденции в сторону от измеряемых показателей в здоровом контроле. Изменения или улучшения в ответе на терапию, как правило, являются статистически значимыми и описываются значением $p < 0,1$ или менее, менее 0,05, менее 0,01, менее 0,005 или менее 0,001, которые могут считаться значимыми.

Смертность является основной причиной смерти, связанной с заболеванием, у пациентов с поздней стадией по Мейо. Таким образом, смертность (например, от всех причин или связанная с сердечно-сосудистой системой) может быть использована в качестве действительной клинической конечной точки, а также может быть использована

для оценки функционального ответа сердца. В некоторых вариантах осуществления смертность от поражений сердца составляет менее или примерно 12 месяцев для поздней стадии амилоидоза по Мейо. В некоторых вариантах осуществления смертность от поражений сердца составляет от примерно 1 года до примерно 4 лет для промежуточной стадии амилоидоза по Мейо. В некоторых вариантах осуществления смертность от поражений сердца составляет примерно 4 года или более для ранней стадии амилоидоза по Мейо. В некоторых вариантах осуществления лечение пациента приводит к относительному снижению риска смертности от всех причин по меньшей мере на 15%. В некоторых вариантах осуществления лечение может включать степень относительного снижения риска смертности от всех причин на 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24% или 25% по сравнению с риском смертности в контрольной популяции. В некоторых вариантах осуществления лечение может включать степень относительного снижения смертности от всех причин по меньшей мере на 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% по сравнению с риском смертности в контрольной популяции. В некоторых вариантах осуществления лечение пациента приводит к относительному снижению риска смертности от поражений сердца по меньшей мере на 15%. В некоторых вариантах осуществления лечение может включать степень относительного снижения риска смертности от поражений сердца на 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24% или 25% по сравнению с риском смертности в контрольной популяции. В некоторых вариантах осуществления лечение может включать степень относительного снижения смертности от поражений сердца по меньшей мере на 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% по сравнению с риском смертности в контрольной популяции.

В некоторых вариантах осуществления относительное снижение смертности или риска смертности (например, смертности от всех причин, смертности от поражений сердца) представляет собой риск смертности в течение 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 18 месяцев, 24 месяцев, 36 месяцев, 48 месяцев, 60 месяцев или 72 месяцев.

Таким образом, в настоящем документе предложены способы снижения риска смертности пациента с AL-амилоидозом IV стадии по Мейо и III или IV классом по NYHA, причем способ включает: введение пациенту терапевтически эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер АТСС РТА-9662) или 7D8 (регистрационный номер АТСС РТА-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер АТСС РТА-105), и введение пациенту терапевтически эффективной дозы даратумумаба

спустя 5-90 минут после завершения введения антитела, где пациент характеризуется одним или более из следующего: (a) дистанцией шестиминутной ходьбы (6MWT) 30 метров или более и 550 метров или менее, (b) дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (c) IV стадией по Мейо и EF более 50%, (d) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее, (e) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (f) поражением сердца; (g) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо и поражением сердца; или (h) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, и поражением сердца и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

В некоторых вариантах осуществления риск смертности оценивали через девять или более месяцев после лечения.

В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

Госпитализация также признана весьма актуальной, действительной клинической конечной точкой заболеваемости при сердечной недостаточности. В некоторых вариантах осуществления относительное снижение госпитализации является клинически значимым. В некоторых вариантах осуществления относительное снижение количества госпитализаций на 20% является клинически значимым по сравнению с риском госпитализации в контрольной популяции. В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к относительному снижению числа госпитализаций на 5%, 10%, 15%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% по сравнению с риском госпитализации в контрольной популяции. В некоторых вариантах осуществления средняя продолжительность жизни, полученная за пределами больницы, представляет собой основную цель пациента (например, дни жизни вне больницы (ДАОН) или дни дома). В некоторых вариантах осуществления увеличение количества дней жизни вне больницы является клинически значимым. В некоторых вариантах осуществления количество ДАОН увеличивается по меньшей мере на 20 дней после 1 месяца лечения. В некоторых вариантах осуществления количество ДАОН увеличивается по меньшей мере на

100 дней после шести месяцев лечения. В некоторых вариантах количество ДАОН увеличивается по меньшей мере на 300 после двенадцати месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления количество ДАОН увеличивается по меньшей мере на 600 дней после 24 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления количество ДАОН увеличиваются по меньшей мере на 900 дней после 48 месяцев лечения по сравнению с ДАОН в контрольной популяции. В некоторых вариантах осуществления количество ДАОН увеличивается на 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400 или 1500 дней после лечения по сравнению с ДАОН в контрольной популяции.

Таким образом, в настоящем документе предложены способы снижения риска госпитализации пациента с AL-амилоидозом, причем способ включает: введение пациенту терапевтически эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), и введение пациенту терапевтически эффективной дозы даратумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела, где пациент характеризуется одним или более из следующего: (a) дистанцией шестиминутной ходьбы (6MWT) 30 метров или более и 550 метров или менее, (b) дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (c) IV стадией по Мейо и EF более 50%, (d) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее, (e) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (f) поражением сердца; (g) AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и поражением сердца; или (h) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, и поражением сердца и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

Также в настоящем документе предложены способы увеличения количества дней

жизни вне больницы (ДАОН) пациента с амилоидозом IV стадии по Мейо, причем способ включает: введение пациенту терапевтически эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер АТСС РТА-9662) или 7D8 (регистрационный номер АТСС РТА-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер АТСС РТА-105), и введение пациенту терапевтически эффективной дозы даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела, где пациент характеризуется одним или более из следующего: (a) дистанцией шестиминутной ходьбы (6MWT) 30 метров или более и 550 метров или менее, (b) дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (c) IV стадией по Мейо и EF более 50%, (d) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее, (e) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT проходит 150 метров или более и EF более 50%, (f) поражением сердца; (g) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо и поражением сердца; или (h) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, и поражением сердца и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

Биомаркеры также признаны методом клинической оценки ответа на лечение и руководство тактикой лечения. В некоторых вариантах осуществления указанный биомаркер представляет собой NTproBNP. В некоторых вариантах осуществления NTproBNP представляет собой кардиальный биомаркер. В некоторых вариантах осуществления NTproBNP является действительной клинической конечной точкой. Например, ответ на лечение биртамимабом, который приводит к снижению на более 30% и более 300 нг/л от исходного уровня значения более 650 нг/л, является значимым ответом. В некоторых вариантах осуществления изобретения ответ на лечение оценивали по биомаркеру NTproBNP, который является дифференцированным критерием. В некоторых вариантах осуществления снижение NTproBNP на 30% или менее от исходного уровня

считается отсутствием ответа. В некоторых вариантах осуществления снижение NTproBNP на 31-60% от исходного уровня считается частичным ответом. В некоторых вариантах осуществления снижение NTproBNP более 60% от исходного уровня до самого низкого уровня NTproBNP, составляющего более 400 пг/мл, считается очень хорошим частичным ответом. В некоторых вариантах осуществления самый низкий уровень NTproBNP, составляющий менее 400 пг/мл, считается полным ответом.

Таким образом, в настоящем документе предложены способы снижения NTproBNP пациента с AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, причем способ включает: введение пациенту терапевтически эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), и введение пациенту терапевтически эффективной дозы даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела, где пациент характеризуется одним или более из следующего: (a) дистанцией шестиминутной ходьбы (6MWT) 30 метров или более и 550 метров или менее, (b) дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (c) IV стадией по Мейо и EF более 50%, (d) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее, (e) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (f) поражением сердца; (g) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо и поражением сердца; или (h) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, и поражением сердца и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

В некоторых вариантах осуществления NTproBNP снижается по меньшей мере на 31% от исходного уровня после 3 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления NTproBNP снижается по меньшей мере на 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%,

40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58% или 59% от исходного уровня (например, после лечения в течение 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33 или 36 месяцев). В некоторых вариантах осуществления NTproBNP снижается по меньшей мере на 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% от исходного уровня (например, после лечения в течение 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33 или 36 месяцев). В некоторых вариантах осуществления NTproBNP снижается по меньшей мере на 60% от исходного уровня до самого низкого уровня, составляющего более 400 пг/мл, после 3 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления NTproBNP снижается до самого низкого уровня, составляющего менее 400 пг/мл, после 3 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления NTproBNP снижается по меньшей мере на 45% от исходного уровня после 6 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления NTproBNP снижается по меньшей мере на 60% от исходного уровня после 6 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления NTproBNP снижается по меньшей мере на 60% от исходного уровня до самого низкого уровня, составляющего более 400 пг/мл, после 6 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления NTproBNP снижается до самого низкого уровня, составляющего менее 400 пг/мл, после 3 месяцев лечения.

Также в настоящем документе предложены способы увеличения частоты сердечного ответа пациента с AL-амилоидозом, причем способ включает: введение терапевтически эффективного количества антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), и введение пациенту терапевтически эффективной дозы даратумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела, где пациент характеризуется (a) дистанцией шестиминутной ходьбы (6MWT) 30 метров или более и 550 метров или менее, (b) дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (c) IV стадией по Мейо и EF более 50%, (d) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее, (e) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (f) поражением сердца; (g) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо и поражением сердца; или (h) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, и поражением сердца и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или

более и имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

В некоторых вариантах осуществления частота сердечного ответа увеличивается по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 35%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 55%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 100% по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления частота сердечного ответа увеличивается по меньшей мере на 30% после 6 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления частота сердечного ответа увеличивается по меньшей мере на 50% после 12 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления частота сердечного ответа увеличивается по меньшей мере на 75% после 12 месяцев лечения.

Также в настоящем документе предложены способы увеличения шестиминутной ходьбы пациента с AL-амилоидозом, причем способ включает: введение терапевтически эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), и введение пациенту терапевтически эффективной дозы даратумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела, где пациент характеризуется по меньшей мере одним или более из следующего: (a) дистанцией шестиминутной ходьбы (6MWT) 30 метров или более и 550 метров или менее, (b) дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (c) IV стадией по Мейо и EF более 50%, (d) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее, (e) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (f) поражением сердца; (g) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо и поражением сердца; или (h) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, и поражением сердца и

дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

В некоторых вариантах осуществления 6MWT составляет по меньшей мере 300 метров после обработки в течение 12 месяцев. В некоторых вариантах осуществления 6MWT улучшается по меньшей мере на 33 метра после 12 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления достигаемая 6MWT составляет по меньшей мере 300 метров после обработки в течение 18 месяцев. В некоторых вариантах осуществления 6MWT улучшается по меньшей мере на 33 метра после 18 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем.

Показатель по шкале Канзасского опросника для пациентов с кардиомиопатией (KCCQ) является признанным показателем качества жизни (QOL) при сердечной недостаточности. В некоторых вариантах осуществления показатель по шкале KCCQ используется в качестве действительной клинической конечной точки. В некоторых вариантах осуществления изменение в 5 баллов показателя по шкале KCCQ представляет собой клинически минимальное важное различие. В некоторых вариантах осуществления изменение в 5 баллов показателя по шкале KCCQ представляет собой небольшое изменение показателя по шкале KCCQ. В некоторых вариантах осуществления изменение в 10 баллов показателя по шкале KCCQ представляет собой умеренное или большое изменение показателя KCCQ. В некоторых вариантах осуществления изменение в 20 баллов показателя по шкале KCCQ представляет собой большое или очень большое изменение показателя по шкале KCCQ. В некоторых вариантах осуществления показатель по шкале KCCQ увеличивается по меньшей мере на 5, по меньшей мере на 6, по меньшей мере на 7, по меньшей мере на 8, по меньшей мере на 9, по меньшей мере на 10, по меньшей мере на 11, по меньшей мере на 12, по меньшей мере на 13, по меньшей мере на 14, по меньшей мере на 15, по меньшей мере на 16, по меньшей мере на 17, по меньшей мере на 18, по меньшей мере на 19, по меньшей мере на 20, по меньшей мере на 21, по меньшей мере на

осуществления показатель по шкале КССQ увеличился по меньшей мере на 20 баллов после 12 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем.

Также в настоящем документе предложены способы увеличения баллов по шкале Канзасского опросника для пациентов с кардиомиопатией (КССQ) пациента с AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, причем способ включает: введение терапевтически эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), и введение пациенту терапевтически эффективной дозы даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела, где пациент характеризуется одним или более из следующего: (a) дистанцией шестиминутной ходьбы (6MWT) 30 метров или более и 550 метров или менее, (b) дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (c) IV стадией по Мейо и EF более 50%, (d) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее, (e) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (f) поражением сердца; (g) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо и поражением сердца; или (h) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, и поражением сердца и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

Выживаемость без прогрессирования повреждения основных органов (MOD-PFS) представляет собой составную конечную точку, определяемую как любое из следующих событий (например, какое событие наступит раньше): смерть, ухудшение состояния сердца (требующее трансплантации сердца, вспомогательного устройства левого желудочка или внутриаортального баллонного насоса), терминальная стадия почечной недостаточности, требующая гемодиализа или трансплантации Ren, или гематологическое прогрессирование в соответствии с консенсусными рекомендациями. В некоторых вариантах осуществления прогрессирование MOD-PFS измеряли увеличением NTproBNP на более 30% и значению более 300 нг/л. В некоторых вариантах осуществления изобретения ответ на лечение оценивали по биомаркеру NTproBNP, который является дифференцированным критерием. В некоторых вариантах осуществления снижение NTproBNP на 30% или менее от исходного уровня считается отсутствием ответа. В некоторых вариантах осуществления снижение NTproBNP на 31-60% от исходного уровня считается частичным ответом. В некоторых вариантах осуществления снижение NTproBNP более 60% от исходного уровня до самого низкого уровня NTproBNP, составляющего более 400 пг/мл, считается очень хорошим частичным ответом. В некоторых вариантах осуществления самый низкий уровень

NTproBNP, составляющий менее 400 пг/мл, считается полным ответом.

В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

Таким образом, в настоящем документе предложены способы увеличения выживаемости без прогрессирования повреждения основных органов пациента с AL-амилоидозом IV класса по Мейо, причем способ включает: введение пациенту терапевтически эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида A человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), и введение пациенту терапевтически эффективной дозы даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела, где пациент характеризуется одним или более из следующего: (a) дистанцией шестиминутной ходьбы (6MWT) 30 метров или более и 550 метров или менее, (b) дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (c) IV стадией по Мейо и EF более 50%, (d) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее, (e) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (f) поражением сердца; (g) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо и поражением сердца; или (h) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, и поражением сердца и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

В некоторых вариантах осуществления NTproBNP снижается по меньшей мере на 31% от исходного уровня после 3 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления NTproBNP снижается по меньшей мере на 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58% или 59% от исходного уровня (например, после лечения в течение 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33 или 36 месяцев). В некоторых вариантах осуществления NTproBNP снижается по меньшей мере на 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%,

71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% от исходного уровня (например, после лечения в течение 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33 или 36 месяцев).

В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

В некоторых вариантах осуществления уровень NTproBNP снижается по меньшей мере на 31% от исходного уровня после 3 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления уровень NTproBNP снижается по меньшей мере на 45% от исходного уровня после 3 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления уровень NTproBNP снижается по меньшей мере на 60% от исходного уровня после 3 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления уровня NTproBNP снижается по меньшей мере на 60% от исходного уровня до самого низкого уровня, составляющего более 400 пг/мл, после 3 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления NTproBNP снижается до самого низкого уровня, составляющего менее 400 пг/мл, после 3 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления NTproBNP снижается по меньшей мере на 45% от исходного уровня после 6 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления NTproBNP снижается по меньшей мере на 60% от исходного уровня после 6 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления NTproBNP снижается по меньшей мере на 60% от исходного уровня до самого низкого уровня, составляющего более 400 пг/мл, после 6 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления NTproBNP снижается до самого низкого уровня, составляющего менее 400 пг/мл, после 3 месяцев лечения.

Лечение обычно включает множество доз в течение определенного периода времени. Лечение можно контролировать с помощью анализа антител или с помощью SAP (сывороточный амилоидный Р-компонент) сцинтиграфии, меченной радиоактивным изотопом, с течением времени. Если ответ снижается, может быть показана бустерная доза. Изменения в состоянии здоровья пациентов могут отслеживаться на основе показателей

исхода, таких как 6MWT, PCS SF-36 (SF-36v2), госпитализации и выживаемости, как обсуждалось более подробно выше. Кроме того, ответ пациентов с AL-амилоидозом на лечение можно контролировать путем оценки сердечных маркеров, таких как NT-proBNP и/или тропонин-Т, сывороточный креатин и/или щелочная фосфатаза; путем проведения анализов свободных легких цепей в сыворотке (SFLC), количественных анализов иммуноглобулинов, биопсий, электрофореза сывороточного белка (SPEP), электрофореза белка мочи (UPEP), сыворотки, иммунофиксационного электрофореза мочи (IFE) и/или методов визуализации органов. Типичный полный ответ (CR) может быть определен по критериям ответа, включая отрицательный IFE сыворотки и мочи, нормальный к/λ рацион и/или менее 5% плазматических клеток в костном мозге. Иллюстративный очень хороший частичный ответ (VGPR) может быть определен из dFLC, составляющей менее 40 мг/л. Примерный частичный ответ (PR) может быть определен из снижения dFLC, составляющей 50% или более. В почках ответ на лечение может быть определен, например, по снижению суточной экскреции белка с мочой на 50% или более (например, на более 0,5 г/24 часа) при отсутствии либо снижения eGFR на 25% или более, либо повышения уровня креатина в сыворотке на 0,5 мг/дл или более. В печени ответ на лечение может быть определен, например, по снижению изначально повышенной щелочной фосфатазы на 50% или более, или уменьшению размера печени на 2 см или более при измерении СТ (компьютерная томография) или MRI (магнитная резонансная томография). В сердце ответ на лечение может быть определен, например, по снижению NT-proBNP на более 30% и значению более 300 нг/л у пациентов с исходным уровнем NT-proBNP, составляющим 650 нг/л. В почках ответ на лечение может быть определен, например, по снижению протеинурии на более 30% или снижению протеинурии до значения менее 0,5 г/24 часа при отсутствии почечной прогрессии. Респондеры нейропатии, как правило, характеризуются увеличением на менее 2 баллов по NIS-LL (Шкала невропатических нарушений в нижних конечностях) по сравнению с исходным уровнем. Улучшение нейропатии (например, улучшение функции нервов) определяется по снижению NIS-LL от исходного уровня. Улучшение состояния здоровья также может быть определено по уменьшению частоты госпитализаций, уменьшению госпитализаций более чем на девяносто дней или по более длительной выживаемости по сравнению с нелеченным другим пациентом с аналогичным прогнозом при постановке диагноза, например, пациенты с AL-амилоидозом с поражением сердца.

В настоящем документе также предложены способы снижения глобальной продольной деформации (GLS) пациента с AL-амилоидозом, включающий: введение пациенту эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с

2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), 6MWT, и введение пациенту терапевтически эффективного количества даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела, где пациент характеризуется одним или более из следующего: (a) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, (b) дистанцией шестиминутной ходьбы (6MWT) 30 метров или более и 550 метров или менее, (c) дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (d) IV стадией по Мейо и EF более 50%, (e) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее, (f) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%, (g) поражением сердца; (h) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо и поражением сердца; или (i) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, и поражение сердца и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров менее.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

В настоящем документе также предложены способы снижения глобальной продольной деформации (GLS) у пациента с AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, включая введение пациенту эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105).

В некоторых вариантах осуществления введение приводит к снижению GLS у пациента на от примерно 0,1 до примерно 10%. В некоторых вариантах осуществления введение приводит к снижению GLS у субъекта-человека на от примерно 0,5 до примерно 10%. В некоторых вариантах осуществления введение приводит к снижению GLS у субъекта-человека на от примерно 1 до примерно 10%. В некоторых вариантах

осуществления введение приводит к снижению GLS у субъекта-человека по меньшей мере на примерно 0,5%. В некоторых вариантах осуществления введение приводит к снижению GLS у субъекта-человека по меньшей мере на примерно 1%. В некоторых вариантах осуществления введение приводит к снижению GLS у субъекта-человека по меньшей мере на примерно 2%. В некоторых вариантах осуществления введение приводит к снижению GLS у субъекта-человека по меньшей мере на примерно 10%.

В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

Также в настоящем документе предложены способы снижения глобальной продольной деформации (GLS) у пациента с AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, включая: введение пациенту эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105); и введение пациенту терапевтически эффективной дозы даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела.

В некоторых вариантах осуществления введение приводит к снижению GLS у пациента на от примерно 0,1 до примерно 10%. В некоторых вариантах осуществления введение приводит к снижению GLS у субъекта-человека на от примерно 0,5 до примерно 10%. В некоторых вариантах осуществления введение приводит к снижению GLS у субъекта-человека на от примерно 1 до примерно 10%. В некоторых вариантах осуществления введение приводит к снижению GLS у субъекта-человека по меньшей мере на примерно 0,5%. В некоторых вариантах осуществления введение приводит к снижению GLS у субъекта-человека по меньшей мере на примерно 1%. В некоторых вариантах осуществления введение приводит к снижению GLS у субъекта-человека по меньшей мере на примерно 2%. В некоторых вариантах осуществления введение приводит к снижению GLS у субъекта-человека по меньшей мере на примерно 10%.

В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или

более и имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления пациент в 6MWT проходит 150 метров или более. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

В некоторых вариантах осуществления введение антитела или его антигенсвязывающего фрагмента приводит к улучшению систолической функции сердца, измеренной с помощью глобальной продольной деформации (GLS), от примерно 0,1% до примерно 99% (например, уменьшения на от примерно 0,1% до примерно 99%, от примерно 0,1% до примерно 95%, от примерно 0,1% до примерно 90%, от примерно 0,1% до примерно 85%, от примерно 0,1% до примерно 80%, от примерно 0,1% до примерно 75%, от примерно 0,1% до примерно 70%, от примерно 0,1% до примерно 65%, от примерно 0,1% до примерно 60%, от примерно 0,1% до примерно 55%, от примерно 0,1% до примерно 50%, от примерно 0,1% до примерно 45%, от примерно 0,1% до примерно 40%, от примерно 0,1% до примерно 35%, от примерно 0,1% до примерно 30%, от примерно 0,1% до примерно 25%, от примерно 0,1% до примерно 20%, от примерно 0,1% до примерно 15%, от примерно 0,1% до примерно 10%, от примерно 0,1% до примерно 5%, от примерно 0,1% до примерно 1%, от примерно 1% до примерно 99%, от примерно 1% до примерно 95%, от примерно 1% до примерно 90%, от примерно 1% до примерно 85%, от примерно 1% до примерно 80%, от примерно 1% до примерно 75%, от примерно 1% до примерно 70%, от примерно 1% до примерно 65%, от примерно 1% до примерно 60%, от примерно 1% до примерно 55%, от примерно 1% до примерно 50%, от примерно 1% до примерно 45%, от примерно 1% до примерно 40%, от примерно 1% до примерно 35%, от примерно 1% до примерно 30%, от примерно 1% до примерно 25%, от примерно 1% до примерно 20%, от примерно 1% до примерно 15%, от примерно 1% до примерно 10%, от примерно 1% до примерно 5%, от примерно 5% до примерно 99%, от примерно 5% до примерно 95%, от примерно 5% до примерно 90%, от примерно 5% до примерно 85%, от примерно 5% до примерно 80%, от примерно 5% до примерно 75%, от примерно 5% до примерно 70%, от примерно 5% до примерно 65%, от примерно 5% до примерно 60%, от примерно 5% до примерно 55%, от примерно 5% до примерно 50%, от примерно 5% до примерно 45%, от примерно 5% до примерно 40%, от примерно 5% до примерно 35%, от примерно 5% до примерно 30%, от примерно 5% до примерно 25%, от примерно 5% до примерно 20%, от примерно 5% до примерно 15%, от

в настоящем документе).

В некоторых вариантах осуществления введение антитела или его антигенсвязывающего фрагмента приводит к улучшению систолической функции сердца, измеренной с помощью глобальной продольной деформации (GLS), по меньшей мере примерно на 0,5%, по меньшей мере примерно на 1%, по меньшей мере примерно на 1,5%, по меньшей мере примерно на 2%, по меньшей мере примерно на 2,5%, по меньшей мере примерно на 3%, по меньшей мере примерно на 3,5%, по меньшей мере примерно на 4%, по меньшей мере примерно на 4,5%, по меньшей мере примерно на 5%, по меньшей мере примерно на 6%, по меньшей мере примерно на 7%, по меньшей мере примерно на 8%, по меньшей мере примерно на 9%, по меньшей мере примерно на 10%, по меньшей мере примерно на 11%, по меньшей мере примерно на 12%, по меньшей мере примерно на 13%, по меньшей мере примерно на 14%, по меньшей мере примерно на 15%, по меньшей мере примерно на 16%, по меньшей мере примерно на 17%, по меньшей мере примерно на 18%, по меньшей мере примерно на 19%, по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 21%, по меньшей мере примерно на 22%, по меньшей мере примерно на 23%, по меньшей мере примерно на 24%, по меньшей мере примерно на 25%, по меньшей мере примерно на 26%, по меньшей мере примерно на 27%, по меньшей мере примерно на 28%, по меньшей мере примерно на 29%, по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 31%, по меньшей мере примерно на 32%, по меньшей мере примерно на 33%, по меньшей мере примерно на 34%, по меньшей мере примерно на 35%, по меньшей мере примерно на 36%, по меньшей мере примерно на 37%, по меньшей мере примерно на 38%, по меньшей мере примерно на 39%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 41%, по меньшей мере примерно на 42%, по меньшей мере примерно на 43%, по меньшей мере примерно на 44%, по меньшей мере примерно на 45%, по меньшей мере примерно на 46%, по меньшей мере примерно на 47%, по меньшей мере примерно на 48%, по меньшей мере примерно на 49%, по меньшей мере примерно на 50%, по меньшей мере примерно на 51%, по меньшей мере примерно на 52%, по меньшей мере примерно на 53%, по меньшей мере примерно на 54%, по меньшей мере примерно на 55%, по меньшей мере примерно на 56%, по меньшей мере примерно на 57%, по меньшей мере примерно на 58%, по меньшей мере примерно на 59%, по меньшей мере примерно на 60%, по меньшей мере примерно на 61%, по меньшей мере примерно на 62%, по меньшей мере примерно на 63%, по меньшей мере примерно на 64%, по меньшей мере примерно на 65%, по меньшей мере примерно на 66%, по меньшей мере примерно на 67%, по меньшей мере примерно на 68%, по меньшей мере примерно на 69%, по меньшей мере примерно на 70%, по меньшей мере примерно на 71%, по меньшей мере примерно на 72%, по меньшей мере примерно на 73%,

по меньшей мере примерно на 74%, по меньшей мере примерно на 75%, по меньшей мере примерно на 76%, по меньшей мере примерно на 77%, по меньшей мере примерно на 78%, по меньшей мере примерно на 79%, по меньшей мере примерно на 80%, по меньшей мере примерно на 81%, по меньшей мере примерно на 82%, по меньшей мере примерно на 83%, по меньшей мере примерно на 84%, по меньшей мере примерно на 85%, по меньшей мере примерно на 86%, по меньшей мере примерно на 87%, по меньшей мере примерно на 88%, по меньшей мере примерно на 89%, по меньшей мере примерно на 90%, по меньшей мере примерно на 91%, по меньшей мере примерно на 92%, по меньшей мере примерно на 93%, по меньшей мере примерно на 94%, по меньшей мере примерно на 95%, по меньшей мере примерно на 96%, по меньшей мере примерно на 97%, по меньшей мере примерно на 98% или по меньшей мере примерно на 99%) (например, при введении с использованием любой из иллюстративных доз и/или частот, описанных в настоящем документе).

В некоторых вариантах осуществления введение антитела или его антигенсвязывающего фрагмента приводит к улучшению систолической функции сердца, измеренной с помощью GLS, по меньшей мере примерно на 0,1%, по меньшей мере примерно на 0,2%, по меньшей мере примерно на 0,3%, по меньшей мере примерно на 0,4%, по меньшей мере примерно на 0,5%, по меньшей мере примерно на 0,6%, по меньшей мере примерно на 0,7%, по меньшей мере примерно на 0,8%, по меньшей мере примерно на 0,9%, по меньшей мере примерно на 1%, по меньшей мере примерно на 1,1%, по меньшей мере примерно на 1,2%, по меньшей мере примерно на 1,3%, по меньшей мере примерно на 1,4%, по меньшей мере примерно на 1,5%, по меньшей мере примерно на 1,6%, по меньшей мере примерно на 1,7%, по меньшей мере примерно на 1,8%, по меньшей мере примерно на 1,9%, по меньшей мере примерно на 2%, по меньшей мере примерно на 2,1%, по меньшей мере примерно на 2,2%, по меньшей мере примерно на 2,3%, по меньшей мере примерно на 2,4%, по меньшей мере примерно на 2,5%, по меньшей мере примерно на 2,6%, по меньшей мере примерно на 2,7%, по меньшей мере примерно на 2,8%, по меньшей мере примерно на 2,9%, по меньшей мере примерно на 3%, по меньшей мере примерно на 3,1%, по меньшей мере примерно на 3,2%, по меньшей мере примерно на 3,3%, по меньшей мере примерно на 3,4%, по меньшей мере примерно на 3,5%, по меньшей мере примерно на 3,6%, по меньшей мере примерно на 3,7%, по меньшей мере примерно на 3,8%, по меньшей мере примерно на 3,9%, по меньшей мере примерно на 4%, по меньшей мере примерно на 4,1%, по меньшей мере примерно на 4,2%, по меньшей мере примерно на 4,3%, по меньшей мере примерно на 4,4%, по меньшей мере примерно на 4,5%, по меньшей мере примерно на 4,6%, по меньшей мере примерно на 4,7%, по меньшей мере примерно на 4,8%, по меньшей мере примерно на 4,9% или по меньшей мере примерно на 5%) (например, при введении с использованием любой

из иллюстративных доз и/или частот, описанных в настоящем документе).

Состав антитела можно вводить внутривенно или подкожно в диапазоне доз от примерно 0,5 до примерно 30 мг/кг массы тела хозяина. Например, дозы могут составлять примерно 0,5 мг/кг массы тела, примерно 1,0 мг/кг, примерно 1,5 мг/кг, примерно 2,0 мг/кг, примерно 4,0 мг/кг, примерно 5,0 мг/кг, примерно 8,0 мг/кг, примерно 10 мг/кг, примерно 15 мг/кг, примерно 16 мг/кг, примерно 20 мг/кг, примерно 24 мг/кг, примерно 25 мг/кг или примерно 30 мг/кг массы тела. Дозы также можно вводить в соответствии с площадью поверхности тела от примерно 0,5 до примерно 500 мг/м², например, 0,5, 5, 10, 50, 100, 250 или 500 мг/м². Для внутривенного введения количество состава антитела, достаточное для достижения желаемой дозы для отдельного пациента, переносили из одного или более флаконов в один или более внутривенных пакетов, содержащих жидкость (например, физиологический раствор), и вводили пациенту.

Антитело обычно вводили несколько раз. Примерная схема лечения включает введение один раз каждые две недели, один раз в месяц или один раз каждые 3-6 месяцев. Например, пациенты могут получать состав антитела один раз каждые четыре недели в виде цикла, например, каждые двадцать восемь дней. Частота введения доз может быть скорректирована в зависимости от фармакокинетического профиля состава антитела у пациента. Например, период полувыведения антитела может требовать двухнедельной частоты введения доз. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав вводили внутривенно каждые 28 дней в дозе антитела, составляющей примерно 24 мг/кг. Например, некоторые пациенты могут получать внутривенную дозу примерно 24 мг/кг биртамимаба каждые 28 дней. Например, некоторые пациенты могут получать внутривенную дозу примерно 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 пакет для внутривенного вливания, сначала восстанавливали из лиофилизированного состава в состав, имеющий pH примерно 6,5 и содержащий примерно 50 мг/мл биртамимаба, примерно 25 mM гистидинового буфера, примерно 230 mM трегалозы и примерно 0,2 г/л полисорбата 20. Для некоторых пациентов желаемую дозу можно вводить подкожно без разведения из флакона, содержащего любой из составов, описанных в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, антитела вводили 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, по меньшей мере 13 месяцев, по меньшей мере 14 месяцев, по меньшей мере 15 месяцев, по меньшей мере 16 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере 19

месяцев, по меньшей мере 20 месяцев, по меньшей мере 21 месяца, по меньшей мере 22 месяцев, по меньшей мере 23 месяцев, по меньшей мере 24 месяцев или в течение более длительного периода времени. Например, фармацевтический состав вводили пациенту в течение периода, эффективного для достижения или поддержания улучшения состояния здоровья, на что указывает увеличение бMWT или показателя по шкале SF-36v2 PCS, или достаточно длительного для достижения или поддержания более низкого риска смертности по сравнению с пациентом, не получавшим лечения. Для некоторых пациентов более низкий риск может быть установлен по меньшей мере через 8 месяцев лечения. Для некоторых пациентов более низкий риск может быть установлен после по меньшей мере 9 месяцев лечения. Для некоторых пациентов более низкий риск может быть установлен после по меньшей мере 12 месяцев лечения или после по меньшей мере 18 месяцев лечения или после двадцати четырех месяцев лечения. Для этих пациентов более низкий риск смертности коррелирует с более длительным временем выживания по сравнению с пациентами, не получавшими лечение.

В настоящем документе также описаны комбинированные терапии или профилактики AL-амилоидоза. Такие комбинированные терапии проводили путем введения состава антитела, описанного в настоящем документе, в сочетании с одним или более вторыми терапевтическими агентами, такими как другая терапия для лечения или профилактики AL-амилоидоза. Комбинированную терапию, раскрытую в настоящем документе, также можно проводить в сочетании со второй терапией, применяемой для лечения или профилактики заболевания или состояния, связанного с амилоидным заболеванием, такого как воспалительное заболевание, хроническая микробная инфекция, новообразование (включая злокачественные новообразования), наследственное воспалительное заболевание и/или лимфопролиферативное расстройство. Многочисленные способы лечения доступны в коммерческом применении, в клинической оценке и в доклинической разработке, любой из которых может быть выбран для применения в комбинации с описанными составами антител. Такие способы лечения могут представлять собой одно или более соединений или способов лечения, выбранных из, но не ограничиваясь ими, нескольких основных категорий, а именно: (i) нестероидные противовоспалительные препараты (NSAID; например, дэтопрофен, диклофенак, дифлунисал, этодолак, фенопрофен, флурбипрофен, ибупрофен, индометацин, кетопрофен, меклофенамат, мефенаминовая кислота, мелоксикам, набумеон, напроксен натрия, оксaproзин, пироксикам, сулиндак, толметин, целекоксиб, рофекоксиб, аспирин, холина салицилат, салсалат и салицилат натрия и магния); (ii) стероиды (например, кортизон, дексаметазон, гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизолон, преднизон, триамцинолон);

(iii) DMARD, то есть болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (например, циклоспорин, азатиоприн, метотрексат, лефлуномид, циклофосфамид, гидроксихлорохин, сульфасалазин, D-пеницилламин, миноциклин и золото; (iv) рекомбинантные белки (например, ENBREL®, этанерцепт, растворимый рецептор TNF (фактор некроза опухоли) и REMICADE® (инфликсимаб) химерное моноклональное антитело против TNF); (v) трансплантация стволовых клеток и/или (vi) химиотерапия. Пациенты с AL-амилоидозом также могут получать схемы лечения, которые включают лекарственные средства или комбинации лекарственных средств, часто используемых для лечения гематологических злокачественных новообразований, таких как мелфалан, преднизон, дексаметазон, леналидомид (REVLIMID®), ингибиторы протеасом, такие как бортезомиб (VELCADE®) и карфилзомиб (KYPROLIS®), и агенты CD38 в дозах в диапазоне стандартного лечения.

При проведении комбинированной терапии два или более лекарственных вещества вводили одновременно или последовательно в любом порядке, т.е. состав, раскрытый в настоящем документе, вводили до введения второго лекарственного вещества, одновременно со вторым лекарственным веществом или после введения второго лекарственного вещества. Например, комбинированную терапию можно проводить путем введения первой терапии до (например, 1 минута, 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделя, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель, или за 12 недель до этого), одновременно с или после (например, 1 минута, 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделя, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель, или через 12 недель после) введения второго агента/терапии, такого как даратумумаб.

Дозу, частоту и способ введения каждого компонента комбинации можно контролировать независимо. Например, один терапевтический агент/терапию можно вводить перорально три раза в день, в то время как второй терапевтический агент/терапию можно вводить внутримышечно один раз в день. Комбинированная терапия может назначаться в циклах включения и выключения, которые включают перерывы. Соединения также могут быть смешаны или иным образом составлены вместе, так что одно введение доставляет оба соединения. В этом случае каждый терапевтический агент обычно присутствует в количестве 1-95 мас.% от общей массы композиции. Альтернативно, состав антитела, раскрытый в настоящем документе, и второй терапевтический агент могут быть составлены отдельно и в отдельных дозированных количествах. Комбинации лекарственных средств для лечения могут быть предоставлены в качестве компонентов фармацевтической упаковки.

Предпочтительно, описанные комбинированные терапии вызывают синергетический терапевтический эффект, то есть эффект, превышающий сумму их индивидуальных эффектов или терапевтических результатов. Измеримые терапевтические результаты описаны в настоящем документе. Например, синергетический терапевтический эффект может представлять собой эффект, по меньшей мере примерно в два раза превышающий сумму терапевтических эффектов, вызываемых отдельными агентами данной комбинации, или по меньшей мере примерно в пять раз, или по меньшей мере примерно в десять раз, или по меньшей мере примерно в двадцать раз, или по меньшей мере примерно в пятьдесят раз, или по меньшей мере примерно в сто раз. Синергетический терапевтический эффект также может наблюдаться как увеличение терапевтического эффекта по меньшей мере на 10% по сравнению с суммой терапевтических эффектов, вызываемых отдельными агентами данной комбинации, или по меньшей мере на 20%, или по меньшей мере на 30%, или по меньшей мере на 40%, или по меньшей мере на 50%, или по меньшей мере на 60%, или по меньшей мере на 70%, или по меньшей мере на 80%, или по меньшей мере на 90%, или по меньшей мере на 100%, или более. Синергетический эффект также является эффектом, который позволяет снизить дозировку терапевтических агентов, когда они используются в комбинации.

Некоторые способы по настоящему изобретению включают лечение субъекта с AL-амилоидозом, путем определения одного или более из следующих прогностических показателей: (1) стадия по Мейо AL-амилоидоза у пациента, (2) дистанция шестиминутной ходьбы (6MWT) и фракция выброса (EF) у пациента и/или стадия по Мейо и EF у пациента. После определения прогностического(-их) показателя(-ей) пациента выбирали для лечения, если пациент соответствует одному из следующих критериев лечения: (1) имеет IV стадию AL-амилоидоза по Мейо; (2) в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее; (3) в 6MWT проходит 150 метров или более и имеет EF более 50% на исходном уровне; (4) имеет IV стадию по Мейо и в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее; (5) имеет IV стадию по Мейо и EF более 50% на исходном уровне; (6) имеет IV стадию по Мейо, в 6MWT проходит 150 метров или более и имеет EF более 50% на исходном уровне; (7) имеет поражение сердца; (8) имеет IV стадию AL-амилоидоз по Мейо и имеет поражение сердца; или (9) имеет IV стадию AL-амилоидоз по Мейо, поражение сердца и в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее. Лечение включает введение эффективной дозы одного или более антител, раскрытых в настоящем документе.

В одном способе по настоящему изобретению пациента, имеющего или более прогностических показателей, лечили биртамимабом (24 мг/кг), поставляемым в виде стерильной лиофилизированной лекарственной формы во флаконе объемом 20/25 мл,

содержащем 500 мг биртамимаба. Каждый флакон может быть восстановлен 9,6 мл стерильной воды для инъекций (WFI) до концентрации 50 мг/мл с получением забуференного, изотонического раствора без консервантов. Биртамимаб вводили один раз каждые 28 дней в виде начальной 120 (± 10)-минутной в/в (внутривенная) инфузии. Если субъект переносит первоначальную инфузию, последующие инфузии можно вводить в течение 60 (± 10) минут. Дозу вводили с интервалом не менее 21 дня.

Пациентов также можно лечить сопутствующей стандартной химиотерапией, которая может включать, например, бортезомиб, вводимый подкожно раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления не допускается сопутствующее лечение следующими препаратами: другими исследуемыми агентами (например, лекарственными средствами, не одобренными для каких-либо показаний), миелоабляционной химиотерапией с ASCT (аутологичная трансплантация стволовых клеток), трансплантацией органа и доксициклином. В некоторых вариантах осуществления стероиды не допускаются до включения в исследование для лечения AL-амилоидоза. В некоторых вариантах осуществления начало лечения даратумумабом в любое время, кроме рандомизации, запрещено.

ПРИМЕРЫ

Следующие примеры были включены для иллюстрации способов, раскрытых в данном документе. Некоторые аспекты следующих примеров описаны с точки зрения методов и процедур, которые, по мнению авторов настоящего изобретения, хорошо работают на практике, раскрытой в настоящем документе. В свете настоящего изобретения и общего уровня квалификации в данной области техники специалистам в данной области техники понятно, что следующие примеры предназначены только для иллюстрации и что могут быть использованы многочисленные изменения, модификации и модификации без отклонения от объема изобретения.

Пример 1 – Фаза 3, рандомизированное, многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности биртамимаба вместе со стандартным лечением по сравнению с плацебо вместе со стандартным лечением пациентов с амилоидозом легкой цепи (AL) IV стадии по Мейо.

Основной целью исследования (NEOD001-301) является оценка эффективности биртамимаба плюс стандартное лечение при внутривенном введении пациентам с AL-амилоидозом IV стадии по Мейо путем оценки времени до смертности от всех причин. Вторичные цели заключаются в оценке биртамимаба вместе со стандартным лечением по

следующим показателям: (1) изменение дистанции между исходным уровнем и 9 месяцем в тесте шестиминутной ходьбы (6MWT) (метры) и (2) изменение между исходным уровнем и 9 месяцем качества жизни, связанного со здоровьем, с использованием краткого опросника 36 (SF-36v2).

Недавно диагностированные пациенты с AL-амилоидозом IV стадии по Мейо получали биртамимаб вместе с местным стандартным лечением химиотерапией. Первоначальная схема химиотерапии первой линии должна включать бортезомиб. Субъекты будут стратифицированы при рандомизации на основе их дистанции 6MWT (дистанция менее 300 метров по сравнению с дистанцией 300 или более метров) и начала лечения даратумумабом при рандомизации ("да" по сравнению с "нет").

Субъекты останутся в исследовании до завершения исследования, которое произойдет, когда будет достигнуто приблизительно 47 первичных конечных точек (смертность от всех причин). Первичная конечная точка является временем до смертности от всех причин. Распределение времени выживания будет сравниваться между группами лечения с использованием теста логарифмического ранга.

Промежуточный анализ будет проведен, когда произойдет приблизительно 50% явлений (24). Последовательная методология группы O 'Брайена-Флеминга будет использоваться для разделения общего уровня значимости исследования между промежуточным ($p=0,0108$) и окончательным анализом ($p=0,0984$). Если при промежуточном анализе будет достигнута подавляющая эффективность ($p<0,0108$), исследование будет прекращено досрочно.

Если пациент прекращает прием исследуемого лекарственного вещества до окончания исследования, но готов продолжать участие в визитах исследования, он должен пройти визит досрочного прекращения лечения (ETD) в течение 28-35 дней после последнего приема исследуемого лекарственного вещества, а затем проходить оценку каждые три месяца (см. Таблицу 2). Все визиты после визита ETD должны происходить по графику, то есть в то время, когда визит произошел бы, если бы субъект продолжал принимать исследуемое лекарственное вещество.

Скрининг субъектов будет проводиться в течение 28 дней до первого введения исследуемого лекарственного вещества в 1 день 1 месяца. Период скрининга может быть продлен по согласованию с медицинским наблюдателем. Скрининговые оценки перечислены в таблице 1 настоящего документа.

Перед первым введением исследуемого лекарственного вещества необходимо провести два скрининга 6MWT. Первый скрининг 6MWT должен быть выполнен между днями -28 и 5, по меньшей мере, за 4 дня до второго скрининга 6MWT, который должен

быть выполнен в течение 3 дней до 1 дня 1 месяца (т.е. с 3 по 1 день). Тесты бМWT после исходного уровня могут быть выполнены в тот же день, что и введение исследуемого лекарственного препарата, и должны быть завершены до инфузии исследуемого лекарственного вещества. Если все требования приемлемости соблюдены, исследования до 1 дня и 1 месяца завершены, и лечение начато. Каждый визит обозначается его «месяцем» и «днем», так что первый день инфузии исследуемого лекарственного вещества обозначается как 1 день 1 месяца; в последующие месяцы используют последовательные номера (например, вторую дозу вводили в 1 день 2 месяца). «Цикл» зарезервирован для обозначения введения химиотерапии. Окна оценки и визитов описаны в Графике мероприятий (таблица 1). Все дозы исследуемого препарата будут вводиться в исследовательском центре, начиная с дня рандомизации, а затем каждые 28 дней (± 2 дня в течение месяцев с 1 по 3 и ± 5 дней в течение всех последующих месяцев) с предыдущего визита в день 1 X-месяца до визита ЕОТ/ETD (ЕОТ - окончание лечения). В течение месяцев 1-3 субъекты оцениваются раз в неделю, хотя не все визиты должны быть в исследовательском центре. В течение 3 месяца и всех последующих месяцев до окончания исследования пациенты должны возвращаться в исследовательский центр только каждые 28 дней для приема исследуемого лекарственного вещества в 1 день.

Химиотерапия первой линии должна представлять собой схему, содержащую бортезомиб, причем бортезомиб вводится подкожно (п/к) раз в неделю. Первое введение химиотерапии, включая бортезомиб и даратумумаб, для тех субъектов, которые были стратифицированы для начала терапии даратумумабом при рандомизации, будет вводиться после введения исследуемого лекарственного средства в 1 день 1 месяца (после периода наблюдения за инфузией лекарственного препарата после исследования), так что день 1 месяца 1 исследования эквивалентен дню 1 цикла 1 химиотерапии. В дополнение к визитам, описанным выше, во время первого цикла химиотерапии субъект должен возвращаться в исследовательский центр для каждого введения бортезомиба раз в неделю и для оценки до введения. Во время второго и третьего циклов химиотерапии бортезомиб должен вводиться в исследовательском центре во время визитов в 1 день 2 месяца, 15 день 2 месяца и 1 день 3 месяца (т. е. в 1 день 2 цикла, 15 день 2 цикла и 1 день 3 цикла, соответственно). Если по какой-либо причине, по мнению исследователя, субъект должен продолжать наблюдаться раз в неделю в исследовательском центре (например, токсичность, которая превышает ожидаемые побочные эффекты химиотерапии), то в исследовательском центре также могут быть проведены другие введения бортезомиба раз в неделю 2 цикла и 3 цикла. По усмотрению исследователя, если пациент не испытывает какой-либо непредвиденной или значительной токсичности, он может получать бортезомиб в 8 день 2 цикла и 8, 15 и 22 дни

3 цикла не от исследователя, а от местного врача. В течение 1 дня до или в день каждого введения бортезомиба местным врачом медицинский работник должен получить показатели жизнедеятельности до введения дозы и образцы из центральной лаборатории. Однако, если бортезомиб вводится в понедельник (или между днями есть выходной), то прием на дому допускается в предыдущую пятницу.

В случае пропуска доз бортезомиба циклы химиотерапии могут не совпадать с ежемесячным приемом исследуемого препарата. В этом случае визиты раз в неделю в течение месяцев с 1 по 3 должны продолжаться, как описано выше, для тщательного мониторинга состояния здоровья пациентов в течение первых месяцев сопутствующей химиотерапии. На протяжении всего исследования ежемесячные дозы исследуемого лекарственного средства не следует откладывать или пропускать из-за корректировок, которые вносятся в дозировку химиотерапии.

Оценка безопасности и эффективности проводится при каждом визите.

Аутологичная трансплантация стволовых клеток во время исследования не допускается.

Критерии включения (субъекты должны соответствовать всем следующим критериям).

1. Возраст 18 лет или более и законный возраст согласия в соответствии с местными правилами.
2. Недавно диагностированный AL-амилоидоз, лечение которого ранее не проводилось.
3. Костный мозг, демонстрирующий клональные плазматические клетки.
4. Подтвержденный диагноз AL-амилоидоза следующим образом:

Гистохимическая диагностика амилоидоза, определенного с помощью поляризационной световой микроскопии зеленого двулучепреломляющего материала в образцах ткани, окрашенных Конго красным, ИЛИ характерного внешнего вида при электронной микроскопии,

И

Подтверждающая иммуногистохимия или масс-спектрометрия AL-амилоидоза.

5. Если предмет соответствует любому из следующих условий:

Темнокожий или африканского происхождения,

Возраст старше 75 лет с сопутствующей моноклональной гаммапатией,

Имеет семейный амилоидоз в анамнезе и сопутствующую моноклональную гаммапатию,

И

Нет ткани для типирования, и субъект имеет эхокардиографические признаки амилоидоза и подтвержденного биопсией амилоидоза с моноклональной гаммапатией, тогда субъект должен иметь секвенирование генов, соответствующее дикому типу транстретина (TTR) (то есть мутация TTR отсутствует), И должен набрать 0 в сцинтиграфии с технеций-99m-3,3-дифосфоно-1,2 пропанодикарбоновой кислоты (^{99m}Tc -DPD; Rappizzi 2011), гидроксиметилендифосфонатом (^{99m}Tc -HMDP; Galat 2015) или пирофосфатом (^{99m}Tc -PYP; Vokhari 2013).

6. Поражение сердца, определяемое следующим:

Документально подтвержденные в прошлом или отмеченные в настоящее время клинические признаки и симптомы, подтверждающие диагноз сердечной недостаточности в условиях подтвержденного диагноза AL-амилоидоза в отсутствие альтернативного объяснения сердечной недостаточности,

Либо эндомиокардиальная биопсия, демонстрирующая AL-амилоидоз, либо эхокардиограмма, демонстрирующая среднюю толщину стенки левого желудочка в диастолу более 12 мм, в отсутствие других причин (например, тяжелой гипертензии, аортального стеноза), которые могли бы адекватно объяснить степень утолщения стенки,

7. Подтверждена IV стадия по Мейо, как определено следующим:

NT-proBNP составляет 1800 пг/мл или более и

Тропонин-T составляет 0,025 нг/мл (мкг/л) или более или высокочувствительный сердечный тропонин T составляет 40 нг/л или более, и

dFLC составляет 18 мг/дл или более.

8. Планируемая химиотерапия первой линии содержит бортезомиб, вводимый подкожно (п/к) раз в неделю.

9. Адекватный резерв костного мозга, печеночной функции и функции почек, о чем свидетельствует следующее:

Абсолютное количество нейтрофилов (ANC) составляет $1.0 \times 10^9/\text{л}$ или более.

Количество тромбоцитов составляет $75 \times 10^9/\text{л}$ или более,

Гемоглобин составляет 9,0 г/дл или более,

Общий билирубин в 2 раза или менее выше верхней границы нормы (\times ULN) (за исключением пациентов с синдромом Жильбера, в этом случае прямой билирубин меньше или равен ULN)

Аспартатаминотрансфераза (AST)/сывороточная глутаминооксалоуксусная трансаминаза (SGOT) в 3 раза или менее выше ULN,

Аланинаминотрансфераза (ALT)/сывороточная глутамин-пируватотрансфераза

(SGPT) в 3 раза или менее выше ULN,

Щелочная фосфатаза (ALP) в 5 раз или менее выше ULN (за исключением субъектов с гепатомегалией и изоферментами, специфичными для печени, а не костей).

Расчетная скорость клубочковой фильтрации (eGFR) составляет 30 мл/мин/1,73 м² или более, рассчитанная по уравнению Сотрудничество в области эпидемиологии хронических заболеваний почек (CKD-EPI)

10. Систолическое артериальное давление в положении сидя составляет 90-180 мм рт. ст.

11. Дистанция, пройденная во время каждого скрининга 6MWT, составляет 30 метров или более и 550 метров или менее.

12. Женщины детородного возраста (WOCBP) должны иметь два отрицательных теста на беременность во время скрининга, второй - в течение 24 часов до первого введения исследуемого препарата, и должны согласиться использовать высокоэффективную утвержденную врачом контрацепцию с момента скрининга до 90 дней после последнего введения исследуемого препарата.

13. Субъекты мужского пола должны быть хирургически стерильными или должны согласиться использовать барьерный метод вместе с использованием высокоэффективной утвержденной врачом контрацепции их партнершей детородного возраста с момента скрининга до 90 дней после последнего введения исследуемого препарата.

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. Амилоидоз не является AL-амилоидозом
2. NT-proBNP составляет более 8500 пг/мл.
3. Соответствует определению миеломной болезни Международной рабочей группе по изучению миеломы (IMWG), за исключением биомаркера злокачественности вовлеченного/неучастного соотношения свободной легкой цепи в сыворотке 100 или более.
4. Субъект имеет право и планирует пройти ASCT или трансплантацию органа во время исследования.
5. Симптоматическая ортостатическая гипотензия, которая, по медицинскому мнению исследователя, может повлиять на способность субъекта безопасно получать лечение или проходить обследования в рамках исследования.

6. Инфаркт миокарда, неконтролируемая стенокардия, тяжелые неконтролируемые желудочковые аритмии или электрокардиографические (ECG) признаки острой ишемии в течение 6 месяцев до визита 1 дня 1 месяца.

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

8. ECG свидетельствует об острой ишемии или нарушениях активной проводящей системы, за исключением любого из следующих случаев:

AV-блокада (атриовентрикулярная блокада) первой степени,

AV-блокада второй степени типа 1 (тип 1 Мобица/тип Венкебаха),

Блокада правой или левой ножки пучка Гиса,

Фибрилляция предсердий с контролируемой частотой желудочков (неконтролируемая частота желудочков [более 110 ударов в минуту] не допускается [определяется в среднем тремя ударами в отведении II или тремя репрезентативными ударами, если отведение II не является репрезентативным для общей EKG]).

9. Периферическая нейропатия, оцененная в соответствии с Общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального онкологического института (NCI-CTCAE) 2 степени с болью, 3 степени или 4 степени.

10. Субъект получает пероральные или внутривенные антибиотики, противогрибковые или противовирусные препараты в течение 1 недели до 1 дня 1 месяца, за исключением профилактических пероральных агентов.

11. Предшествующее лечение гемопэтическими факторами роста, переливание крови или продуктов крови в течение 1 недели до 1 дня 1 месяца.

12. Предшествующая радиотерапия в течение 4 недель до 1 дня 1 месяца.

13. Крупное хирургическое вмешательство в течение 4 недель от 1 дня 1 месяца или запланированное крупное хирургическое вмешательство во время исследования.

14. Активное злокачественное новообразование, за исключением любого из следующих:

Базально-клеточная карцинома кожи, плоскоклеточная карцинома или рак шейки матки *in situ*, которые лечили надлежащим образом,

Рак I стадии, который лечили надлежащим образом от которого субъект в настоящее время находится в ремиссии и находился в ремиссии в течение 2 лет,

Рак предстательной железы низкого риска с оценкой по шкале Глисона менее 7, простат-специфическим антигеном менее 10 мг/мл и стадией рака не более cT2a, cN0 и cM0.

Любой другой рак, от которого субъект находился в ремиссии от в течение 2 лет или

более.

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

16. Известная, неразрешенная или активная инфекция ВИЧ (вирус иммунодефицита человека), гепатита В (вирус гепатита В), гепатита С (вирус гепатита С) или SARS-CoV-2 (коронавирус второго типа, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром).

17. Предшествующее лечение химиотерапией, направленной на плазматические клетки, биртамимабом, даратумумабом, 11-1F4, антителом к сывороточному амилоиду Р, доксициклином для амилоида или другим исследуемым лечением, направленным на амилоид.

18. Лечение другим исследуемым препаратом в течение 30 дней до 1 дня 1 месяца.

19. Беременные или кормящие женщины.

20. Любое состояние, которое может помешать или лечение которого может помешать проведению исследования или которое, по мнению исследователя, неприемлемо увеличило бы риск пациента, участвующего в исследовании.

21. Субъект находится на законном попечении.

22. В анамнезе эпилепсия или судорожное расстройство, за исключением фебрильных судорог у детей.

23. Макроглобулинемия Вальденстрема и/или моноклональная гаммапатия иммуноглобулина М (IgM).

Дозировка, введение, схема введения

Исследуемое лекарственное средство: исследуемое лекарственное средство состоит из внутривенного введения биртамимаба или плацебо. Доза биртамимаба составляет 24 мг/кг; однако максимальная вводимая доза не должна превышать 2500 мг. Таким образом, субъекты с массой тела 104,2 кг или более получают максимальную дозу 2500 мг.

Биртамимаб (24 мг/кг) поставляется в виде стерильной лиофилизированной лекарственной формы во флаконе объемом 20/25 мл, содержащем 500 мг биртамимаба. Каждый флакон восстановлен 9,6 мл стерильной воды для инъекций (WFI) до концентрации

50 мг/мл с получением забуференного, изотонического раствора без консервантов. Исследуемое лекарственное средство вводили один раз каждые 28 дней в виде начальной 120 (± 10)-минутной в/в (внутривенная) инфузии. Если субъект переносит первоначальную инфузию, последующие инфузии можно вводить в течение 60 (± 10) минут. Продолжительность инфузии может быть увеличена в течение более длительного периода времени при наличии клинических показаний. Требуется минимум 21 день между дозами.

Премедикация: Все субъекты проходят премедикацию для каждой дозы исследуемого препарата 25 мг дифенгидрамина (или эквивалентной дозы антигистаминного препарата H1) и 650 мг ацетаминофена (или эквивалентной дозы парацетамола в соответствии с местной практикой) в течение 30-90 минут до введения исследуемого препарата.

Стандартное лечение химиотерапией: Все субъекты получают сопутствующую стандартное лечение химиотерапией, которая должна включать бортезомиб, вводимый подкожно раз в неделю для начального режима химиотерапии первой линии. Последующие режимы химиотерапии могут быть назначены в соответствии со стандартом лечения по усмотрению исследователя. Бортезомиб следует назначать в соответствии с утвержденной инструкцией по применению и местной институциональной практикой. Первоначальная схема химиотерапии первой линии может также включать даратумумаб. Начало лечения даратумумабом при рандомизации допускается по усмотрению исследователя; начало в любое другое время в течение исследования запрещено. Когда химиотерапия, которая может включать даратумумаб, проводится в тот же день, что и прием исследуемого препарата, химиотерапия должна проводиться после завершения введения исследуемого препарата. Необходима противовирусная профилактика.

Конечные точки оценки эффективности

Первичная конечная точка эффективности: время до смертности от всех причин.

Вторичные конечные точки оценки эффективности: изменение между исходным уровнем и 9 месяца в дистанции 6MWT (метры); изменение между исходным уровнем и 9 месяцем в сводном показателе по шкале физического компонента (PCS) SF-36v2.

Статистические аспекты

Анализируемые популяции. Популяция пациентов, которым назначено лечение (ITT), и популяция оценки безопасности будут включать всех рандомизированных пациентов с AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, которые получают любое количество исследуемого препарата (биртамимаб или плацебо). Популяция ITT будет основной

популяцией, используемой для анализа эффективности. Популяция оценки безопасности будет основной популяцией, используемой для анализа безопасности.

Анализ эффективности.

Промежуточный анализ – Промежуточный анализ будет проведен, когда произойдет приблизительно 50% (или 24) событий. Используя последовательную методологию группы О 'Брайена-Флеминга, общий уровень значимости 0,10 будет разделен между промежуточным анализом ($p < 0,0108$) и окончательным анализом ($p < 0,0984$). Результаты промежуточного анализа будут оценены с целью определения возможности досрочного прекращения исследования для обеспечения его подавляющей эффективности.

Первичный анализ - Первичной конечной точкой является время до смертности от всех причин. Для смертности от всех причин включены все случаи смерти, произошедшие после первой инфузии исследуемого препарата (т.е. день исследования 1) до последнего визита последнего субъекта исследования.

Распределение времени до смертности от всех причин будет обобщено с использованием метода Каплана-Мейера. Биртамимаб будет сравниваться с плацебо с использованием теста логарифмического ранга, стратифицированного по началу лечения даратумумабом при рандомизации. Также можно провести анализ чувствительности с использованием нестратифицированного теста логарифмического ранга.

Отношение рисков, 90% CI (доверительный интервал) и 95% CI, будут определяться на основе регрессионной модели Кокса, стратифицированной по началу применения даратумумаба при рандомизации.

С помощью теста логарифмического ранга биртамимаб и плацебо-контроль будут сравниваться на уровне значимости 0,0984 при окончательном анализе.

Вторичные анализы эффективности – будут оценены следующие вторичные конечные точки:

- Изменение между исходным уровнем и 9 месяцем в дистанции 6MWT (метры)
- Изменение показателя по шкале PCS SF-36v2 в исследовании между исходным уровнем и 9 месяцем

Изменение дистанции 6MWT (метры) между исходным уровнем и 9 месяцем будет проанализировано использованием модели смешанных эффектов на основе ограниченного максимального правдоподобия (REML) для модели повторных измерений (MMRM), включая фиксированные эффекты для рандомизационной стратификации (менее 300 метров по сравнению с 300 метрами или более) и группы лечения, категориальной временной точки и взаимодействия между группой лечения и временной точкой, а также с исходным

	SCR ¹		M1		M2		M3		M	M	M	M	M	M	M	M	M	Ежемесячно после M12	
	D-28	D-1 (D-1 день)	D-3	D-1	D8,	D1D8 ² ,	D1D8 ² ,	D1D8 ² ,	D1	D1	D1	D1	D1	D1	D1	D1	D1	M12	
Исследования			D-3	D-1	D8, 15, 22 (±2)	D1D8 ² , 15, 22 (±2)	D1D8 ² , 15, 22 (±2)	D1D8 ² , 15, 22 (±2)	D1 (±5)	D1 (±5)	D1 (±5)	D1 (±5)	D1 (±5)	D1 (±5)	D1 (±5)	D1 (±5)	D1 (±5)	D1 (±5)	ЕОТ/ЕТD ³
									Исследуемое лекарственное средство будет вводиться ежемесячно до визита ЕОТ/ЕТD										
наSARS-CoV-2 ¹¹																			
Местная лаборатория																			
Гематология и химия ¹²				X	X	X ¹³	X	X ¹³	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Беременность по сыворотке/моче (WOCBP)			X ¹⁴		X ¹⁵		X ¹⁵		X ¹⁵	X ¹⁵	X ¹⁵	X ¹⁵	X ¹⁵	X ¹⁵	X ¹⁵	X ¹⁵	X ¹⁵	X ¹⁵	
Центральная лаборатория ¹⁶																			
Гематология и химия	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Амилаза	X	X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Коагуляция ¹⁷		X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Комплемент		X				X				X			X			X	Каждый	X	

	SCR ¹		M1		M2		M3		M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	Ежемесячно после M12	EO T/ ET D ³
	D-28 - D-1 (D-день)	D-3 D-1	D8, D15, D22 (±2)	D1D8 ² , D15, D22 (±2)	D1D8 ² , D15 ² , D22 (±2)	D1D8 ² , D15 ² , D22 (±2)	D1D8 ² , D15 ² , D22 (±2)	D1D8 ² , D15 ² , D22 (±2)	D1D8 ² , D15 ² , D22 (±2)	D1D8 ² , D15 ² , D22 (±2)	D1D8 ² , D15 ² , D22 (±2)	D1D8 ² , D15 ² , D22 (±2)	D1D8 ² , D15 ² , D22 (±2)	D1D8 ² , D15 ² , D22 (±2)	D1D8 ² , D15 ² , D22 (±2)	D1D8 ² , D15 ² , D22 (±2)	D1D8 ² , D15 ² , D22 (±2)	D1D8 ² , D15 ² , D22 (±2)	
Исследования																			Исследуемое лекарственное средство будет вводиться ежемесячно до визита EOT/ETD
Оценка нежелательных явлений			X	X	X	X ¹²	X	X ¹²	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X ²⁸
Одновременно применяемые лекарственные средства	X	X	X	X	X	X ¹²	X	X ¹²	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Оценка жизненного статуса																			X ²⁹

BP - артериальное давление; ECG - электрокардиограмма; EOI - конец инфузии; EOT - конец лечения; ETD - досрочное прекращение лечения; HR - частота сердечных сокращений; NT-proBNP - N-концевой прогормон мозгового натрийуретического пептида; NYHA - Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация; PE - физическое обследование; SAE = серьезное нежелательное явление; sFLCs - бессывороточные легкие цепи; 6MWT - тест 6-минутной ходьбы; SF-36v2 - сокращенная форма из 36 пунктов версии 2 SOCBP - женщины детородного потенциала.

¹ 28-дневный период скрининга может быть продлен по согласованию с медицинским наблюдателем. Индивидуальные результаты испытаний, которые не

соответствуют требованиям приемлемости, могут быть повторены, за исключением бМWT; повторный скрининг допускается один раз для каждого субъекта.

² Химиотерапия 8 и 22 дней 2 цикла и 8, 15 и 22 дней 3 цикла, содержащая бортезомиб, должна проводиться исследователем в исследовательском центре, если субъект имел значительную токсичность; в противном случае она может назначаться местным врачом по усмотрению исследователя. См. более подробную информацию в сноске 25.

³ Визит EOT/ETD должен произойти через 28-35 дней после последнего введения исследуемого препарата.

⁴ При первом скрининговом визите получали полный кардиологический, гематологический и онкологический анамнез; кроме того, для всех других состояний получали соответствующий анамнез за последние 5 лет (включая все основные госпитализации и операции), а также текущее медицинское состояние пациента. Во время второго скринингового визита оценивали любые изменения/дополнения в анамнезе с момента первого скринингового визита.

⁵ Результаты масс-спектрометрического типирования тканей, иммуноэлектронной микроскопии, секвенирования генов и/или сцинтиграфии ^{99m}Tc должны быть получены до рандомизации для оценки пригодности для субъектов, указанных в критерии включения №5.

⁶ Во время визитов, во время которых должен проводиться опрос по SF-36v2, опрос по SF-36v2 необходимо проводить до проведения любых других оценок исследования в этот день. **Ошибка! Источник ссылки не найден.**

⁷ Если эхокардиограмма была проведена в течение 90 дней до -28 дня скрининга, ее не нужно повторять во время скрининга, и предыдущий результат может быть использован для определения пригодности. После скрининга выполняли эхокардиографию каждые 6 месяцев в течение 10 дней перед 1 днем или в 1 день в окне визита; повторяли до EOT/ETD, если не выполняли в течение 60 дней до визита.

⁸ ECG должна выполняться в трех повторностях следующим образом: 1 день 1 месяца: в течение 45 минут до введения дозы и 1 час (± 15 мин) после EOI; и при каждом визите 1 дня за каждый месяц – в течение 45 минут до введения дозы или в любое время в дни без инфузии. Лекарственные препараты, назначаемые для профилактики побочных эффектов, вызванных химиотерапией, не следует вводить до завершения постинфузионной ECG.

⁹ Полное PE включает рост (только скрининг), вес и осмотр следующего: общий вид; голова, уши, глаза, нос и горло; шея; кожа; сердечно-сосудистая система; дыхательная система; желудочно-кишечная система; и нервная система. Оценивали

макроглоссию, подчелюстные лимфоузлы/полноту, аденопатию, экхимозы, размер печени/селезенки (пальпируемый +/-), асцит (+/-) и отек (который следует количественно оценить по шкале от 0 до 4).

¹⁰ Направленный на симптомы РЕ должен соответствовать клиническим показаниям, а также включать массу тела и оценку макроглоссии, подчелюстных узлов/полноты, аденопатии, экхимозов, размера печени/селезенки (пальпируемый +/-), асцита (+/-) и отека (который следует количественно оценить по шкале от 0 до 4).

¹¹ Тест на SARS-CoV-2 следует проводить один раз в течение 14 дней до введения дозы в день 1, либо во время первого, либо второго скринингового визита.

¹² Результаты местных лабораторий по гематологии и химии будут использоваться для лечения субъектов и должны быть рассмотрены для оценки безопасности до назначения химиотерапии, но не будут собраны в электронных регистрационных картах или клинической базе данных.

¹³ Выполняли только в том случае, если пациент возвращается в исследовательский центр для этого визита.

¹⁴ Использовали местную лабораторию для анализа сыворотки/мочи на беременность в течение 24 часов до введения исследуемого лекарственного средства в 1 день 1 месяца.

¹⁵ Получали результаты анализа сыворотки/мочи местной лаборатории на беременность до введения исследуемого лекарственного средства.

¹⁶ Отбирали образцы в центральной лаборатории до бМWT, если они выполняются в тот же день.

¹⁷ Собирали данные протромбинового времени/международного нормализованного соотношения и частичного тромбопластинового времени в каждый момент времени.

¹⁸ NT-proBNP должен быть составлен до проведения бМWT, если он выполняется в тот же календарный день.

¹⁹ Субъекты должны планировать возможность возвращения в один и тот же клинический центр для каждого бМWT с первого скрининга до 9 месяца и до ЕОТ/ЕТД. бМWT после исходного уровня можно проводить в тот же календарный день, когда вводится исследуемый препарат (т. е. в месяцы 3, 6, 9), при условии, что образец NT-proBNP отбирали до осуществления бМWT, а бМWT завершали до начала инфузии исследуемого лекарственного средства. Измерение ВР и HR (частота сердечных сокращений) до и после осуществления бМWT.

²⁰ Первый скрининг бМWT должен быть выполнен между днями -28 и -5, по

меньшей мере, за 4 дня до второго скрининга бМWT, который должен быть выполнен в течение 3 дней до 1 дня 1 месяца (т.е. с -3 по -1 день).

²¹ Рандомизация в интерактивной системе голосового и веб-ответа (IXRS) может происходить до одного дня до визита 1 дня 1 месяца.

²² Все субъекты должны получать 25 мг дифенгидрамина (или эквивалентную дозу антигистаминного препарата H1) и 650 мг ацетаминофена (или эквивалентную дозу парацетамола в соответствии с местной практикой) в течение 30-90 минут до начала инфузии.

²³ Основные показатели жизнедеятельности включают ВР, HR, частоту дыхания и температуру; оценивали в одном и том же положении для всех моментов времени после того, как субъект находился в состоянии покоя в течение 5 минут или более. Оценку основных показателей жизнедеятельности перед введением дозы следует проводить после введения премедикации. Скрининговые и неинфузионные дни: любое время; 1 день 1 месяца: в течение 30 минут до введения дозы, в середине инфузии (т.е. примерно через 60 минут после начала инфузии), сразу при EOI (+10 мин), через 0,5 часа (± 10 мин) после EOI и через 1 час (± 10 мин) после EOI. 1 день всех других месяцев: в течение 30 минут до введения дозы, EOI (+10 мин) и 1 час (± 10 мин) после EOI.

²⁴ Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением в течение 90 (± 10) минут после завершения инфузии исследуемого лекарственного средства. Исследователь может увеличить это стандартное время мониторинга, если это будет сочтено целесообразным или в соответствии с местными стандартами. В случае 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 представлять собой схему, включающую бортезомиб, с подкожным введением бортезомиба раз в неделю, в соответствии с утвержденной инструкцией по применению и местной институциональной практикой. Первоначальная схема химиотерапии первой линии может также включать даратумумаб по усмотрению исследователя. Необходима противовирусная профилактика. Когда химиотерапия проводится в тот же день, что и прием исследуемого препарата, химиотерапия должна проводиться после периода наблюдения после инфузии исследуемого препарата. Количество циклов химиотерапии первой линии и последующие схемы химиотерапии будут вводиться в соответствии со стандартным лечением по усмотрению исследователя.

³⁶ Бортезомиб должен вводиться в исследовательском центре в течение 1, 8, 15

и 22 дней 1 цикла; 1 и 15 дней 2 цикла; и в 1 день последующих циклов после проверки результатов местных лабораторий, введения исследуемого лекарственного средства и периода наблюдения за инфузией лекарственного средства после завершения исследования.

²⁷ Химиотерапия 8 и 22 дней 2 цикла и 8, 15 и 22 дней 3 цикла может проводиться местным врачом в с посещением пациента на дому медицинским работником, спонсируемым Prothena, в течение 1 дня до или до введения дозы в день каждого введения бортезомиба для получения основных показателей жизнедеятельности, образцов крови для централизованного лабораторного анализа и биоаналитических образцов (если применимо). Если бортезомиб вводили в понедельник, визит на дому может произойти в предыдущую пятницу. Если значительная токсичность возникает во время цикла 1, пациент должен вернуться в исследовательский центр для визитов цикла 2 и цикла 3, пока исследователь не сочтет это целесообразным для местного введения.

²⁸ О новых SAE, возникших после визита EOT/ETD или спустя более 28 дней после последнего введения исследуемого препарата, в зависимости от того, что наступит позже, будет сообщено спонсору или его назначенному должностному лицу только в том случае, если, по мнению исследователя, SAE связан с каким-либо вмешательством по протоколу (т.е. связано с процедурой исследования или предыдущим воздействием исследуемого препарата).

²⁹ Для всех субъектов, которые были рандомизированы и получили дозу исследуемого препарата: проводили последующую оценку жизненного статуса по телефону примерно через 3 месяца после последнего визита субъекта и примерно каждые 3 месяца после этого. Если субъекты досрочно прекращают прием исследуемого препарата, но соглашаются вернуться для оценки исследования.

Таблица 2: График событий для пациентов, которые досрочно прекращают прием исследуемого препарата, но соглашаются вернуться для исследования после визита ETD

		Каждый третий месяц после месяца 12 ² (например, месяцы 15, 18, 21) День 1 (± 5)	Каждые 3 месяца после последнего визита
Исследования	Месяцы 3, 6, 9, 12 День 1 (± 5) ¹		
Опросник о состоянии	X		

Исследования	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
здоровья SF-36v2 ³			
Эхокардиография	Месяцы 6 и 12 ⁴		
ECG в трех повторностях в 12 отведениях ⁵	X		
Направленный на симптомы PE ⁶	X		
Класс NYHA	X		
Местная лаборатория			
Беременность по сыворотке (WOCBP)	X ⁷		
Центральная лаборатория ⁸			
Гематология и химия	X		
Амилаза	X		
Коагуляция ⁹	X		
Комплементы C ₃ , C ₄	X		
Тропонин T	X		
NT-proBNP	X		
Свободные легкие цепи в сыворотке (sFLC)	X		
Анализ мочи	X		
Тест 6-минутной ходьбы (6MWT)	X	X ¹⁰	
Биоаналитическая			

Исследования	Месяцы 3, 6, 9, 12 День 1 (± 5) ¹	Каждый третий месяц после месяца (например, 12 ² 15, 18, 21) День 1 (± 5)	Каждые 3 месяца после последнего визита
лаборатория			
Образец антитела к NEOD001 ¹¹	X		
Основные показатели состояния организма	X ¹²	X ¹⁰	
Оценка нежелательных явлений	X ¹³	X ^{10, 13}	
Одновременно применяемые лекарственные средства	X	X ¹⁰	
Состояние здоровья и госпитализация	X ¹⁴	X ^{10, 14}	X ^{10, 13, 14}
Оценка жизненного статуса			X ¹⁵

BP = артериальное давление; ECG = электрокардиограмма; EOT = конец лечения; ETD = раннее прекращение лечения; HR = частота сердечных сокращений; NT proBNP = N-концевой прогормон мозгового натрийуретического пептида; NYHA = Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация; PE = физическое обследование; RR = частота дыхания; 6MWT = тест 6-минутной ходьбы; SF 36v2 = опросник SF-36 версия 2; WOCBP = женщины детородного потенциала.

Таблица 2 Сноски

1. Если субъект прекращает прием исследуемого лекарственного средства до окончания исследования, но готов продолжать участвовать в визитах исследования, у субъекта должен быть визит ETD в течение 28-35 дней после последнего введения исследуемого препарата, а затем исследования должны проводиться каждые три месяца (т. е. месяцы 3, 6, 9 и 12, или все оставшиеся визитов). Все визиты после визита ETD должны происходить по графику, то есть в то время, когда визит произошел бы, если бы субъект продолжал принимать исследуемое лекарственное вещество.

2. Если пациент желает вернуться в исследовательский центр, в противном случае пациенты получают жизненный статус.
3. Вводили SF-36v2 перед выполнением любых других оценок исследования в день его введения.
4. Выполняли эхокардиограмму в течение 10 дней до 1 дня месяцев 6 и 12.
5. ECG выполняли в трех повторностях.
6. Направленный на симптомы PE должен соответствовать клиническим показаниям, а также включать массу тела и оценку макрогемоглобина, подчелюстных узлов/полноты, аденопатии, экхимозов, размера печени/селезенки (пальпируемый +/-), асцита (+/-) и отека (который следует количественно оценить по шкале от 0 до 4).
7. Получали местный лабораторный анализ сыворотки на беременность через 90 (± 5) дней после последнего введения исследуемого лекарственного средства.
8. Отбирали образцы в центральной лаборатории до 6MWT, если они выполняются в тот же день.
9. Собирали РТ/INF и РТТ в каждый момент времени.
10. После месяца 12, если субъект желает вернуться в исследовательский центр, выполняли или собирали следующие данные каждые три месяца (например, месяцы 15, 18, 21): 6MWT (который включает ВР и HR до и после выполнения 6MWT), нежелательные явления, сопутствующие лекарственные препараты, общее состояние здоровья, а также сведения о любых госпитализациях.
11. Собирали, если более ранний образец установил наличие антител к NEOD001 или если субъект прекратил лечение из-за подозрения на иммунологическую реакцию.
12. Собирали ВР, HR, RR и температуру в любое время во время визита.
13. О новых SAE, возникших после визита EOT/ETD или спустя более 28 дней после последнего введения исследуемого препарата, в зависимости от того, что наступит позже, будет сообщено спонсору или его назначенному должностному лицу только в том случае, если, по мнению исследователя, SAE связан с каким-либо вмешательством по протоколу (т.е. связано с процедурой исследования или предыдущим воздействием исследуемого препарата).
14. Обо всех случаях госпитализации и смерти, произошедших в течение этого периода, необходимо сообщать спонсору или его назначенному должностному лицу.
15. Проводили оценку жизненного статуса примерно через 3 месяца после последнего визита субъекта и примерно каждые 3 месяца после этого.

Пример 2 - Изменение глобальной продольной деформации (GLS)

Глобальная продольная деформация (GLS) левого желудочка (LV), оцениваемая по эхокардиограмме, является мерой систолической функции LV. GLS представляет собой параметр, который отражает деформацию левого желудочка в продольном направлении, что связано с прогнозом во многих клинических условиях. GLS сообщается как отрицательное значение, а значения для нормальной функции, как правило, составляют менее -20%. Было показано, что GLS является независимым предиктором общей выживаемости у пациентов с AL-амилоидозом - пациенты с более низкими (более отрицательными) значениями GLS выживали дольше, чем пациенты с более высокими (менее отрицательными) значениями GLS. См., Buss 2012; Chuy 2020; Salinaro 2017.

GLS оценивали у субъектов из исследования AFFIRM-AL (Пример 1) в соответствии с процедурами, известными специалистам в данной области техники. См., Buss 2012; Chuy 2020; Salinaro 2017. GLS оценивали для определения изменения от исходного уровня до месяцев 6, 12 и окончания лечения.

Описательная статистика для GLS может включать фактические значения, изменение от исходного уровня и процентное изменение от исходного уровня в GLS по группам лечения до месяцев 6, 12 и в конце лечения в популяции ИТТ.

Введение биртамимаба пациентам с AL-амилоидозом IV стадии по Мейо уменьшает (улучшает) GLS. Снижение GLS у пациентов с AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, которым вводили биртамимаб, предсказывает снижение смертности (например, улучшение выживаемости) таких пациентов.

Введение биртамимаба и даратумумаба пациентам с AL-амилоидозом IV стадии по Мейо уменьшает (улучшает) GLS. Уменьшение GLS у пациентов с AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, которым вводили биртамимаб и даратумумаб, предсказывает снижение смертности (например, улучшение выживаемости) таких пациентов.

Ссылки:

Buss SJ, Emami M, Mereles D, et al. Продольная функция левого желудочка для прогнозирования выживаемости при системном амилоидозе легкой цепи: инкрементное значение по сравнению с клиническими и биохимическими маркерами. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(12):1067-76.

Chuy KL, Drill E, Yang JC, et al. Инкрементное значение глобального продольного штамма для прогнозирования выживаемости у пациентов с запущенным AL-амилоидозом. *JACC CardioOncol.* 2020;2(2):223-31.

Salinaro F, Meier-Ewert HK, Miller EJ, et al. Продольная систолическая деформация, улучшение функции сердца и выживаемость после лечения амилоидоза сердца с легкой цепью (AL). Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017;18(9):1057-64

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

SEQ ID NO: 01 Последовательность гуманизированного антитела, содержащая остатки мыши и человека (версия 3 варибельной области легкой цепи гуманизированного 2A4)

DVVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLVHSTGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKV
SNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPFTFGGGTKVEIK

SEQ ID NO: 02 Последовательность гуманизированного антитела, содержащая остатки мыши и человека (версия 3 варибельной области тяжелой цепи гуманизированного 2A4)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMYWIRQAPGKGLEWVARIRSK
SNNYAIYYADSVKDRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARPYSDSFAYWGQGT
LVTVSS

SEQ ID NO: 03 2A4 VL CDR1
RSSQSLVHSTGNTYLH

SEQ ID NO: 04 2A4 VL CDR2
KVSNRFS

SEQ ID NO: 05 2A4 VL CDR3
SQSTHVPFT

SEQ ID NO: 06 2A4 VH CDR1
GFTFNTYAMY

SEQ ID NO: 07 2A4 VH CDR2
RIRSKSNNYAIYYADSVKD

SEQ ID NO: 08 2A4 VH CDR3
PYSDSFAY

SEQ ID NO: 09 7D8 VL CDR1
RSSLSLVHSTGNTYLH

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

DVVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLVHSTGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKV
SNRFSGV PDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPFTFGGGTKVEIKRTVA
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMYWIRQAPGKGLEWVARIRSK
SNNYAIYYADSVKDRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARPYSDSFAYWGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAP
ELLGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVY T
LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLT
VDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMYWIRQAPGKGLEWVARIRSK
SNNYAIYYADSVKDRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARPYSDSFAYWGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAP
ELLGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP

REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMYWIRQAPGKGLEWVARIRSKSNNYAIYYADSVKDRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARPYSDSFAYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKCCVECPCPAPPVA GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 14 переменная легкая цепь (каппа) моноклонального антитела 11-1F4 [каппа]

DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHRNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYK VSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGLYFCFQTTYVPNTFGGGTKLEIK

SEQ ID NO: 15 переменная тяжелая цепь моноклонального антитела 11-1F4
QVQLKESGPGLVAPSQSLITCTVSGFSLSSYGVSWVRQPPGKGLEWLGVIWGDG STNYKPNLMSRLSISKDISKSQVLFKLNSLQTDATYYCVTLDYWGQGTSVTVSS

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
FNNTYVPNT

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

SYGVSW

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

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

SEQ ID NO: 22 переменная легкая цепь (каппа) моноклонального антитела
11-1F4 [каппа]

gatgttgga tgacccaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttgaga tcaagcctcc	60
atctcttgca gatctagtca gaccttgta catagaaatg gaaacaccta ttacattgg	120
tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagttc caaccgattt	180
tctgggggtcc cagacagggt cagtggcagt ggatcaggga cagattcac actcaagatc	240
agcagagtgg aggctgagga ttgggactt tattctgtt ttcaaacac atatgtccg	300
aacacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaa	336

SEQ ID NO: 23 переменная тяжелая цепь моноклонального антитела 11-1F4

caggtgcagc tgaaggagtc aggacctggc ctggtggcgc cctcacagag cctgtccatc	60
acatgcactg tctcagggtt ctattaagc agctatggtg taagctgggt tcgccagcct	120
ccaggaaagg gtctggagtg gctgggagta atatgggggtg acgggagcac aaattatcat	180
ccaaatctca tgtccagact gagtatcagc aaggatattt ccaagagcca agttctctc	240
aaactgaata gtctgcaaac tgatgacaca gccacgtact actgtgtcac ctccgactac	300
tgggtcaag gaacctcagt caccgtctcc tca	333

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения пациента с AL-амилоидозом, включающий:

введение пациенту эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), и

введение пациенту терапевтически эффективной дозы даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела,

где пациент характеризуется одним или более из следующего:

(a) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо,

(b) дистанцией шестиминутной ходьбы (6MWT) 30 метров или более и 550 метров или менее,

(c) дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF (фракция выброса) более 50%,

(d) IV стадией по Мейо и EF более 50%,

(e) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее,

(f) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%,

(g) поражением сердца;

(h) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо и поражением сердца, или

(i) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, поражением сердца и дистанцией в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

2. Способ по п. 1, где пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо.

3. Способ по п. 1, где пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и имеет EF более 50%.

4. Способ по п. 1, где пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

5. Способ по п. 4, где пациент имеет EF более 50%.

6. Способ по п. 5, где пациент в 6MWT проходит 150 метров или более.

7. Способ по п. 1, где пациент имеет поражение сердца.

8. Способ по п. 1, где пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца.

9. Способ по п. 1, где пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение

сердца и в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

10. Способ лечения пациента с AL-амилоидозом, включающий:

(A) определение одного или более из следующего:

- i. стадии AL-амилоидоза по Мейо у пациента;
- ii. дистанции в тесте шестиминутной ходьбы (6MWT) пациента;
- iii. фракции выброса (EF) пациента;
- iv. поражения сердца пациента;

(B) отбор пациента для лечения (A) антителом, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида A человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), и (B) даратумумабом, если пациент характеризуется одним или более из следующего:

- (i) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо;
- (ii) дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее;
- (iii) дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50% на исходном уровне;
- (iv) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее;
- (v) IV стадией по Мейо и EF более 50% на исходном уровне;
- (vi) IV стадией по Мейо, дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50% на исходном уровне;
- (vii) поражением сердца;
- (viii) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо и поражением сердца; или
- (ix) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, поражением сердца и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

(C) введение эффективной дозы антитела выбранному пациенту и

(D) введение выбранному пациенту терапевтически эффективной дозы даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела.

11. Способ по п. 10, где выбранный пациент имеет амилоидоз IV стадии по Мейо.

12. Способ по п. 10, где выбранный пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и имеет EF более 50%.

13. Способ по п. 10, где выбранный пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

14. Способ по п. 11, где выбранный пациент имеет EF более 50%.

15. Способ по п. 14, где выбранный пациент в 6MWT проходит 150 метров или более.

16. Способ по п. 11, где выбранный пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

17. Способ по п. 10, где выбранный пациент имеет поражение сердца.

18. Способ по п. 10, где выбранный пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца.

19. Способ по п. 10, где выбранный пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

20. Способ лечения пациента с AL-амилоидозом IV стадии по Мейо и имеющего класс III по NYHA (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация) или класс IV по NYHA, включающий:

введение пациенту терапевтически эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида A человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), и

введение пациенту терапевтически эффективной дозы даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела, где пациент характеризуется одним или более из следующего:

(a) дистанцией шестиминутной ходьбы (6MWT) 30 метров или более и 550 метров или менее,

(b) дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%,

(c) IV стадией по Мейо и EF более 50%,

(d) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее,

(e) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%,

(f) поражением сердца;

(g) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо и поражением сердца, или

(h) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, поражением сердца и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

21. Способ по п. 20, где пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и имеет EF более 50%.

22. Способ по п. 20, где пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

23. Способ по п. 22, где пациент имеет EF более 50%.

24. Способ по п. 23, где пациент в 6MWT проходит 150 метров или более.

25. Способ по п. 20, где пациент имеет поражение сердца.

26. Способ по п. 20, где пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца.

27. Способ по п. 20, где пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

28. Способ по п. 14, где класс по NYHA пациента снижается по меньшей мере на два класса.

29. Способ по п. 20 или п. 28, где класс по NYHA пациента оценивают через девять или более месяцев после лечения.

30. Способ снижения смертности или риска смертности у пациента, имеющего AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеющего класс III по NYHA или класс IV по NYHA, включающий:

введение пациенту терапевтически эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида A человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), и

введение пациенту терапевтически эффективной дозы даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела, где пациент характеризуется одним или более из следующего:

(a) дистанцией шестиминутной ходьбы (6MWT) 30 метров или более и 550 метров или менее,

(b) дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%,

(c) IV стадией по Мейо и EF более 50%,

(d) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее,

(e) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%,

(f) поражением сердца;

(g) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо и поражением сердца, или

(h) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, поражением сердца и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

31. Способ по п. 30, где риск смертности представляет собой смертность от всех причин.

32. Способ по п. 30, где риск смертности представляет собой смертность от поражений сердца.

33. Способ по любому из пп. 30-32, где риск смертности оценивают через девять или более месяцев после лечения.

34. Способ по любому из пп. 30-33, где риск смертности снижается по меньшей мере на 15% по сравнению с риском смертности в контрольной популяции.

35. Способ по п. 30, где смертность снижается в течение 8 месяцев после лечения.

36. Способ по п. 30, где смертность снижается в течение 9 месяцев после лечения.

37. Способ по п. 30, где смертность снижается в течение 10 месяцев после лечения.

38. Способ по п. 30, где смертность снижается в течение 11 месяцев после лечения.

39. Способ по п. 30, где смертность снижается в течение 12 месяцев после лечения.

40. Способ по п. 30, где пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и EF более 50%.

41. Способ по п. 30, где пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

42. Способ по п. 41, где пациент имеет EF более 50%.

43. Способ по п. 42, где пациент в 6MWT проходит 150 метров или более.

44. Способ по п. 30, где пациент имеет поражение сердца.

45. Способ по п. 30, где пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца.

46. Способ по п. 30, где пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

47. Способ снижения риска госпитализации пациента с AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, включающий:

введение пациенту терапевтически эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер АТСС РТА-9662) или 7D8 (регистрационный номер АТСС РТА-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер АТСС РТА-105), и

введение пациенту терапевтически эффективной дозы даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела, где пациент характеризуется одним или более из следующего:

(а) дистанцией шестиминутной ходьбы (6MWT) 30 метров или более и 550 метров или менее,

- (b) дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%,
- (c) IV стадией по Мейо и EF более 50%,
- (d) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее,
- (e) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%,
- (f) поражением сердца;
- (g) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо и поражением сердца, или
- (h) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, поражением сердца и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

48. Способ по п. 47, где пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и EF более 50%.

49. Способ по п. 47, где пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

50. Способ по п. 49, где пациент имеет EF более 50%.

51. Способ по п. 50, где пациент в 6MWT проходит 150 метров или более.

52. Способ по п. 47, где пациент имеет поражение сердца.

53. Способ по п. 47, где пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца.

54. Способ по п. 47, где пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

55. Способ по п. 47, где риск госпитализации у пациента снижается по меньшей мере на 20% по сравнению с риском госпитализации в контрольной популяции.

56. Способ увеличения количества дней жизни вне больницы (DAOH) у пациента с амилоидозом IV стадии по Мейо, включающий:

введение пациенту терапевтически эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), и

введение пациенту терапевтически эффективной дозы даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела, где пациент характеризуется одним или более из следующего:

(a) дистанцией шестиминутной ходьбы (6MWT) 30 метров или более и 550 метров или менее,

- (b) дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%,
- (c) IV стадией по Мейо и EF более 50%,
- (d) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее,
- (e) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%,
- (f) поражением сердца;
- (g) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо и поражением сердца, или
- (h) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, поражением сердца и дистанцией в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

57. Способ по п. 56, где количество ДАОН увеличиваются по меньшей мере на 20 дней после одного месяца лечения по сравнению с контрольной популяцией.

58. Способ по п. 56 или 57, где количество ДАОН увеличиваются по меньшей мере на 100 дней после шести месяцев лечения по сравнению с ДАОН в контрольной популяции.

59. Способ по любому из пп. 56-58, где количество ДАОН увеличиваются по меньшей мере на 300 после двенадцати месяцев лечения по сравнению с ДАОН в контрольной популяции.

60. Способ по любому из пп. 56-59, где количество ДАОН увеличиваются по меньшей мере на 600 после 24 месяцев лечения по сравнению с ДАОН в контрольной популяции.

61. Способ по любому из пп. 56-60, где количество ДАОН увеличиваются по меньшей мере на 900 после 48 месяцев лечения по сравнению с ДАОН в контрольной популяции.

62. Способ по п. 56, где пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и имеет EF более 50%.

63. Способ по п. 56, где пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

64. Способ по п. 63, где пациент имеет EF более 50%.

65. Способ по п. 64, где пациент в 6MWT проходит 150 метров или более.

66. Способ по п. 56, где пациент имеет поражение сердца.

67. Способ по п. 56, где пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца.

68. Способ по п. 56, где пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

69. Способ снижения уровня NTproBNP у пациента с AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, включающий:

введение пациенту терапевтически эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), и

введение пациенту терапевтически эффективной дозы даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела, где пациент характеризуется

(a) дистанцией шестиминутной ходьбы (6MWT) 30 метров или более и 550 метров или менее,

(b) дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%,

(c) IV стадией по Мейо и EF более 50%,

(d) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее,

(e) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%,

(f) поражением сердца;

(g) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо и поражением сердца, или

(h) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, поражением сердца и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

70. Способ по п. 69, где уровень NTproBNP снижается по меньшей мере на 31% от исходного уровня после 3 месяцев лечения.

71. Способ по п. 69 или 70, где уровень NTproBNP снижается по меньшей мере на 45% от исходного уровня после 3 месяцев лечения.

72. Способ по любому из пп. 69-71, где уровень NTproBNP снижается по меньшей мере на 60% от исходного уровня после 3 месяцев лечения.

73. Способ по любому из пп. 69-72, где уровень NTproBNP снижается по меньшей мере на 60% от исходного уровня до самого низкого уровня, составляющего более 400 пг/мл, после 3 месяцев лечения.

74. Способ по любому из пп. 69-73, где уровень NTproBNP снижается до самого низкого уровня, составляющего менее 400 пг/мл, после 3 месяцев лечения.

75. Способ по любому из пп. 69-74, где уровень NTproBNP снижается по меньшей мере на 45% от исходного уровня после 6 месяцев лечения.

76. Способ по любому из пп. 69-75, где уровень NTproBNP снижается по меньшей мере на 60% от исходного уровня после 6 месяцев лечения.

77. Способ по любому из пп. 69-76, где уровень NTproBNP снижается по меньшей

мере на 60% от исходного уровня до самого низкого уровня, составляющего более 400 пг/мл, после 6 месяцев лечения.

78. Способ по любому из пп. 69-76, где уровень NTproBNP снижается до самого низкого уровня, составляющего менее 400 пг/мл, после 3 месяцев лечения.

79. Способ по п. 69, где пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и имеет EF более 50%.

80. Способ по п. 69, где пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

81. Способ по п. 80, где пациент имеет EF более 50%.

82. Способ по п. 81, где пациент в 6MWT проходит 150 метров или более.

83. Способ по п. 69, где пациент имеет поражение сердца.

84. Способ по п. 69, где пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца.

85. Способ по п. 69, где пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

86. Способ улучшения частоты сердечного ответа у пациента с AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, включающий:

введение терапевтически эффективного количества антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида A человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), и введение пациенту терапевтически эффективной дозы даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела, где пациент характеризуется

(a) дистанцией шестиминутной ходьбы (6MWT) 30 метров или более и 550 метров или менее,

(b) дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%,

(c) IV стадией по Мейо и EF более 50%,

(d) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее,

(e) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%,

(f) поражением сердца;

(g) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо и поражением сердца, или

(h) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, поражением сердца и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

87. Способ по п. 86, где частота сердечного ответа увеличивается по меньшей мере на 30% после 6 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем.

88. Способ по п. 86 или 87, где частота сердечного ответа увеличивается по меньшей мере на 50% после 12 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем.

89. Способ по любому из пп. 86-88, где частота сердечного ответа увеличивается по меньшей мере на 75% после 12 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем.

90. Способ по п. 86, где пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и EF более 50%.

91. Способ по п. 86, где пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

92. Способ по п. 91, где пациент имеет EF более 50%.

93. Способ по п. 92, где пациент в 6MWT проходит 150 метров или более.

94. Способ по п. 86, где пациент имеет поражение сердца.

95. Способ по п. 86, где пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца.

96. Способ по п. 86, где пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

97. Способ улучшения теста шестиминутной ходьбы (6MWT) у пациента с AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, включающий введение терапевтически эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер АТСС РТА-9662) или 7D8 (регистрационный номер АТСС РТА-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер АТСС РТА-105); и

введение пациенту терапевтически эффективной дозы даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела,

(а) дистанция шестиминутной ходьбы (6MWT) 30 метров или более и 550 метров или менее,

(b) 6MWT 150 метров или более и EF более 50%,

(c) IV стадия по Мейо и EF более 50%,

(d) IV стадия по Мейо и 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее,

(e) IV стадия по Мейо и 6MWT 150 метров или более и EF более 50%,

(f) имеет поражение сердца;

(g) имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца, или

(h) имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и 6MWT 30 метров

или более и 550 метров или менее.

98. Способ по п. 97, где достигаемый 6MWT составляет по меньшей мере 300 метров.

99. Способ по п. 97 или 98, где достигаемый 6MWT составляет по меньшей мере 300 метров после лечения в течение 3 месяцев.

100. Способ по п. 97 или 98, где достигаемый 6MWT составляет по меньшей мере 300 метров после лечения в течение 6 месяцев.

101. Способ по п. 97 или 98, где достигаемый 6MWT составляет по меньшей мере 300 метров после лечения в течение 9 месяцев.

102. Способ по п. 97 или 98, где достигаемый 6MWT составляет по меньшей мере 300 метров после лечения в течение 12 месяцев.

103. Способ по п. 97 или 98, где достигаемый 6MWT составляет по меньшей мере 300 метров после лечения в течение 15 месяцев.

104. Способ по п. 97 или 98, где достигаемый 6MWT составляет по меньшей мере 300 метров после лечения в течение 18 месяцев.

105. Способ по любому из пп. 97-104, где 6MWT улучшается по меньшей мере на 33 метра по сравнению с исходным уровнем.

106. Способ по любому из пп. 97-99, где 6MWT улучшается по меньшей мере на 33 метра после 3 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем.

107. Способ по любому из пп. 97-100, где 6MWT улучшается по меньшей мере на 33 метра после 6 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем.

108. Способ по любому из пп. 97-101, где 6MWT улучшается по меньшей мере на 33 метра после 9 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем.

109. Способ по любому из пп. 97-102, где 6MWT улучшается по меньшей мере на 33 метра после 12 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем.

110. Способ по любому из пп. 97-103, где 6MWT улучшается по меньшей мере на 33 метра после 15 месяцев лечения.

111. Способ по любому из пп. 97-104, где 6MWT улучшается по меньшей мере на 33 метра после 18 месяцев лечения.

112. Способ по любому из пп. 97-105, где достигаемый 6MWT составляет по меньшей мере 300 метров после лечения в течение 18 месяцев.

113. Способ по любому из пп. 97-112, где 6MWT улучшается по меньшей мере на 33 метра после 18 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем.

114. Способ по п. 97, где пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и EF более 50%.

115. Способ по п. 97, где пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

116. Способ по п. 115, где пациент имеет EF более 50%.

117. Способ по п. 116, где пациент в 6MWT проходит 150 метров или более.

118. Способ по п. 97, где пациент имеет поражение сердца.

119. Способ по п. 97, где пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца.

120. Способ по п. 97, где пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

121. Способ повышения показателя по шкале Канзасского опросника для пациентов с кардиомиопатией (КССQ) у пациента с AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, включающий:

введение терапевтически эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), и

введение пациенту терапевтически эффективной дозы даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела, где пациент характеризуется одним или более из следующего:

(a) дистанцией шестиминутной ходьбы (6MWT) 30 метров или более и 550 метров или менее,

(b) дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%,

(c) IV стадией по Мейо и EF более 50%,

(d) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее,

(e) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%,

(f) поражением сердца;

(g) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо и поражением сердца, или

(h) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, поражением сердца и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

122. Способ по п. 121, где показатель по шкале КССQ увеличился по меньшей мере на 5 баллов после 3 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем.

123. Способ по п. 121 или 122, где показатель по шкале КССQ увеличился по меньшей мере на 10 баллов после 3 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем.

124. Способ по любому из пп. 121-123, где показатель по шкале KCCQ увеличился по меньшей мере на 15 баллов после 3 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем.

125. Способ по любому из пп. 121-124, где показатель по шкале KCCQ улучшается по меньшей мере на 20 баллов после 3 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем.

126. Способ по любому из пп. 121-125, где показатель по шкале KCCQ увеличился по меньшей мере на 5 баллов после 12 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем.

127. Способ по любому из пп. 121-126, где показатель по шкале KCCQ улучшается по меньшей мере на 10 баллов после 12 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем.

128. Способ по любому из пп. 121-127, где показатель по шкале KCCQ увеличился по меньшей мере на 15 баллов после 12 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем.

129. Способ по любому из пп. 121-128, где показатель по шкале KCCQ улучшается по меньшей мере на 20 баллов после 12 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем.

130. Способ по п. 121, где пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и EF более 50%.

131. Способ по п. 121, где пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

132. Способ по п. 131, где пациент имеет EF более 50%.

133. Способ по п. 132, где пациент в 6MWT проходит 150 метров или более.

134. Способ по п. 121, где пациент имеет поражение сердца.

135. Способ по п. 121, где пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца.

136. Способ по п. 121, где пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

137. Способ увеличения выживаемости без прогрессирования повреждения основных органов у пациента с AL-амилоидозом IV класса по Мейо, включающий:

введение пациенту терапевтически эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), и

введение пациенту терапевтически эффективной дозы даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела, где пациент характеризуется одним или более из следующего:

(а) дистанцией шестиминутной ходьбы (6MWT) 30 метров или более и 550 метров

или менее,

(b) дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%,

(c) IV стадией по Мейо и EF более 50%,

(d) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее,

(e) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%,

(f) поражением сердца;

(g) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо и поражением сердца, или

(h) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, поражением сердца и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

138. Способ по п. 137, где уровень NTproBNP снижается по меньшей мере на 31% от исходного уровня после 3 месяцев лечения.

139. Способ по п. 137 или 138, где уровень NTproBNP снижается по меньшей мере на 45% от исходного уровня после 3 месяцев лечения.

140. Способ по любому из пп. 137-139, где уровень NTproBNP снижается по меньшей мере на 60% от исходного уровня после 3 месяцев лечения.

141. Способ по любому из пп. 137-140, где уровень NTproBNP снижается по меньшей мере на 60% от исходного уровня до самого низкого уровня, составляющего более 400 пг/мл, после 3 месяцев лечения.

142. Способ по любому из пп. 137-141, где уровень NTproBNP снижается до самого низкого уровня, составляющего менее 400 пг/мл, после 3 месяцев лечения.

143. Способ по любому из пп. 137-142, где уровень NTproBNP снижается по меньшей мере на 45% от исходного уровня после 6 месяцев лечения.

144. Способ по любому из пп. 137-143, где уровень NTproBNP снижается по меньшей мере на 60% от исходного уровня после 6 месяцев лечения.

145. Способ по любому из пп. 137-144, где уровень NTproBNP снижается по меньшей мере на 60% от исходного уровня до самого низкого уровня, составляющего более 400 пг/мл, после 6 месяцев лечения.

146. Способ по любому из пп. 137-145, где уровень NTproBNP снижается до самого низкого уровня, составляющего менее 400 пг/мл, после 3 месяцев лечения.

147. Способ по п. 137, где пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и EF более 50%.

148. Способ по п. 137, где пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

149. Способ по п. 148, где пациент имеет EF более 50%.

150. Способ по п. 149, где пациент в 6MWT проходит 150 метров или более.

151. Способ по п. 137, где пациент имеет поражение сердца.

152. Способ по п. 137, где пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца.

153. Способ по п. 137, где пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

154. Способ лечения пациента с AL-амилоидозом, включающий:

(a) определение того, что пациент проходит дистанцию шестиминутной ходьбы (6MWT) 30 метров или более и 550 метров или менее или в 6MWT проходит 150 метров или более и/или фракцию выброса (EF) более 50%;

(b) отбор пациента для лечения антителом, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида A человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), и даратумумабом;

(c) введение эффективной дозы антитела выбранному пациенту; и

(d) введение выбранному пациенту терапевтически эффективного количества даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела, где пациент характеризуется одним или более из следующего:

(a) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо,

(b) дистанцией шестиминутной ходьбы (6MWT) 30 метров или более и 550 метров или менее,

(c) дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%,

(d) IV стадией по Мейо и EF более 50%,

(e) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее,

(f) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%,

(g) поражением сердца;

(h) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо и поражением сердца, или

(i) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, поражением сердца и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

155. Способ по п. 154, где пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо.

156. Способ по п. 154, где пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и EF более 50%.

157. Способ по п. 154, где пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550

метров или менее.

158. Способ по п. 157, где пациент имеет EF более 50%.

159. Способ по п. 158, где пациент в 6MWT проходит 150 метров или более.

160. Способ по п. 154, где пациент имеет поражение сердца.

161. Способ по п. 154, где пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца.

162. Способ по п. 154, где пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

163. Способ лечения пациента с AL-амилоидозом, прошедшего дистанцию шестиминутной ходьбы (6MWT) 30 метров или более и 550 метров или менее, или дистанцией в 6MWT 150 метров или более, и/или фракцию выброса (EF) более 50%, включающий:

введение пациенту эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), и

введение пациенту терапевтически эффективного количества даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела, где пациент характеризуется одно или более из следующего:

(a) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо,

(b) дистанцией шестиминутной ходьбы (6MWT) 30 метров или более и 550 метров или менее,

(c) дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%,

(d) IV стадией по Мейо и EF более 50%,

(e) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее,

(f) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%,

(g) поражением сердца;

(h) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо и поражением сердца, или

(i) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, поражением сердца и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

164. Способ по п. 163, где пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо.

165. Способ по п. 163, где пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и EF более 50%.

166. Способ по п. 163, где пациент в 6MWT 30 проходит метров или более и 550 метров или менее.

167. Способ по п. 166, где пациент имеет EF более 50%.

168. Способ по п. 167, где пациент в 6MWT проходит 150 метров или более.

169. Способ по п. 163, где пациент имеет поражение сердца.

170. Способ по п. 163, где пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца.

171. Способ по п. 163, где пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

172. Способ снижения риска смертности у пациента с AL-амилоидозом по меньшей мере на 45%, включающий:

введение пациенту эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), 6MWT и

введение пациенту терапевтически эффективного количества даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела,

где пациент характеризуется одним или более из следующего:

(a) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо,

(b) дистанцией шестиминутной ходьбы (6MWT) 30 метров или более и 550 метров или менее,

(c) дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%,

(d) IV стадией по Мейо и EF более 50%,

(e) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее,

(f) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%,

(g) поражением сердца,

(h) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо и поражением сердца, или

(i) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, поражением сердца и 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

173. Способ по п. 172, где риск смертности представляет собой риск смертности от всех причин.

174. Способ по п. 173, где риск смертности от всех причин снижается по меньшей мере примерно на 48,9%.

175. Способ по п. 17388, где риск смертности от всех причин снижается по меньшей мере примерно на 50%.

176. Способ по п. 173, где риск смертности от всех причин снижается по меньшей мере примерно на 50,2%.

177. Способ по п. 173, где риск смертности от всех причин снижается по меньшей мере примерно на 60%.

178. Способ по п. 173, где риск смертности от всех причин снижается по меньшей мере примерно на 70%.

179. Способ по п. 173, где риск смертности от всех причин снижается по меньшей мере примерно на 79,9%.

180. Способ по п. 173, где риск смертности от всех причин снижается по меньшей мере примерно на 81,5%.

181. Способ по п. 172, где риск смертности представляет собой риск смертности от поражений сердца.

182. Способ по п. 181, где риск смертности от поражений сердца снижается по меньшей мере примерно на 75%.

183. Способ по 182, где риск смертности от поражений сердца снижается по меньшей мере примерно на 62,2%.

184. Способ по п. 172, где пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо.

185. Способ по п. 172, где пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и EF более 50%.

186. Способ по п. 172, где пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

187. Способ по п. 186, где пациент имеет EF более 50%.

188. Способ по п. 187, где пациент в 6MWT проходит 150 метров или более.

189. Способ по п. 172, где пациент имеет поражение сердца.

190. Способ по п. 172, где пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца.

191. Способ по п. 172, где пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

192. Способ снижения глобальной продольной деформации (GLS) у пациента с AL-амилоидозом, включающий:

введение пациенту эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный

номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), 6MWT и

введение пациенту терапевтически эффективного количества даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела, где пациент характеризуется одним или более из следующего:

- (a) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо,
- (b) дистанцией шестиминутной ходьбы (6MWT) 30 метров или более и 550 метров или менее,
- (c) дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%,
- (d) IV стадией по Мейо и EF более 50%,
- (e) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее,
- (f) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%,
- (g) поражением сердца,
- (h) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо и поражением сердца, или
- (i) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, поражением сердца и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

193. Способ по п. 192, где введение приводит к снижению GLS у пациента на от примерно 0,1 до примерно 10%.

194. Способ по п. 193, где введение приводит к снижению GLS у субъекта-человека на от примерно 0,5 до примерно 10%.

195. Способ по п. 193, где введение приводит к снижению GLS у субъекта-человека на от примерно 1 до примерно 10%.

196. Способ по п. 193, где введение приводит к снижению GLS у субъекта-человека по меньшей мере примерно на 0,5%.

197. Способ по п. 193, где введение приводит к снижению GLS у субъекта-человека по меньшей мере примерно на 1,0%.

198. Способ по п. 193, где введение приводит к снижению GLS у субъекта-человека по меньшей мере примерно на 2,0%.

199. Способ по п. 193, где введение приводит к снижению GLS у субъекта-человека по меньшей мере примерно на 10%.

200. Способ по п. 192, где пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо.

201. Способ по п. 192, где пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и EF более 50%.

202. Способ по п. 192, где пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550

метров или менее.

203. Способ по п. 202, где пациент имеет EF более 50%.

204. Способ по п. 203, где пациент в 6MWT проходит 150 метров или более.

205. Способ по п. 192, где пациент имеет поражение сердца.

206. Способ по п. 192, где пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца.

207. Способ по п. 192, где пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

208. Способ улучшения показателя по шкале физического компонента (PCS) SF-36v2 у пациента с AL-амилоидозом, включающий:

введение пациенту эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), и

введение пациенту терапевтически эффективного количества даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела, где показатель по шкале SF-36v2 определяют по меньшей мере спустя 1 месяц после лечения, где пациент характеризуется одним или более из следующего:

(a) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо,

(b) дистанцией шестиминутной ходьбы (6MWT) 30 метров или более и 550 метров или менее,

(c) дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%,

(d) IV стадией по Мейо и EF более 50%,

(e) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее,

(f) IV стадией по Мейо и дистанцией в 6MWT 150 метров или более и EF более 50%,

(g) поражением сердца,

(h) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо и поражением сердца, или

(i) AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, поражением сердца и дистанцией в 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

209. Способ по п. 208, где продолжительность лечения является эффективной для достижения или поддержания увеличения по меньшей мере примерно на 5 баллов от исходного уровня по шкале SF-36v2.

210. Способ по п. 208 или 209, где показатель по шкале PCS SF-36v2 определяют

после 2 месяцев лечения.

211. Способ по п. 208 или 209, где показатель по шкале PCS SF-36v2 определяют после 3 месяцев лечения.

212. Способ по п. 208 или 209, где показатель по шкале PCS SF-36v2 определяют после 6 месяцев лечения.

213. Способ по п. 208 или 209, где показатель по шкале PCS SF-36v2 определяют после 9 месяцев лечения.

214. Способ по п. 208 или 209, где показатель по шкале PCS SF-36v2 определяют после 12 месяцев лечения.

215. Способ по п. 208, где пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо.

216. Способ по п. 208, где пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и EF более 50%.

217. Способ по п. 208, где пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

218. Способ по п. 217, где пациент имеет EF более 50%.

219. Способ по п. 218, где пациент в 6MWT проходит 150 метров или более.

220. Способ по п. 208, где пациент имеет поражение сердца.

221. Способ по п. 208, где пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца.

222. Способ по п. 208, где пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

223. Способ снижения смертности или риска смертности у пациента, имеющего AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, включающий:

введение пациенту эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), и

введение пациенту терапевтически эффективной дозы даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела.

224. Способ по п. 223, где риск смертности представляет собой смертность от всех причин.

225. Способ по п. 223, где риск смертности представляет собой смертность от поражений сердца.

226. Способ по любому из пп. 223-225, где риск смертности снижается через 1 месяц

лечения.

227. Способ по любому из пп. 223-225, где риск смертности снижается через 2 месяца лечения.

228. Способ по любому из пп. 223-225, где риск смертности снижается через 3 месяца лечения.

229. Способ по любому из пп. 223-225, где риск смертности снижается через 4 месяца лечения.

230. Способ по любому из пп. 223-225, где риск смертности снижается через 5 месяцев лечения.

231. Способ по любому из пп. 223-225, где риск смертности снижается через 6 месяцев лечения.

232. Способ по любому из пп. 223-225, где риск смертности снижается через 7 месяцев лечения.

233. Способ по любому из пп. 223-225, где риск смертности снижается через 8 месяцев лечения.

234. Способ по любому из пп. 223-225, где риск смертности снижается через 9 месяцев лечения.

235. Способ по любому из пп. 223-225, где риск смертности снижается через 10 месяцев лечения.

236. Способ по любому из пп. 223-225, где риск смертности снижается через 11 месяцев лечения.

237. Способ по пп. 223-225, где риск смертности снижается через 12 месяцев лечения.

238. Способ по любому из пп. 223-225, где риск смертности снижается по меньшей мере на 15% по сравнению с риском смертности в контрольной популяции.

239. Способ по п. 223, где пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и EF более 50%.

240. Способ по п. 223, где пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

241. Способ по п. 240, где пациент имеет EF более 50%.

242. Способ по п. 241, где пациент в 6MWT проходит 150 метров или более.

243. Способ по п. 223, где пациент имеет поражение сердца.

244. Способ по п. 223, где пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца.

245. Способ по п. 223, где пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо,

поражение сердца и 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

246. Способ снижения глобальной продольной деформации (GLS) у пациента с AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, включая введение пациенту эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида A человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105).

247. Способ по п. 246, где введение приводит к снижению GLS у пациента на от примерно 0,1 до примерно 10%.

248. Способ по п. 247, где введение приводит к снижению GLS у пациента на от примерно 0,5 до примерно 10%.

249. Способ по п. 247, где введение приводит к снижению GLS у пациента на от примерно 1 до примерно 10%.

250. Способ по п. 247, где введение приводит к снижению GLS у пациента по меньшей мере примерно на 0,5%.

251. Способ по п. 247, где введение приводит к снижению GLS у пациента по меньшей мере примерно на 1,0%.

252. Способ по п. 247, где введение приводит к снижению GLS у пациента по меньшей мере примерно на 2,0%.

253. Способ по п. 247, где введение приводит к снижению GLS у пациента по меньшей мере примерно на 10%.

254. Способ по п. 246, где пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и EF более 50%.

255. Способ по п. 246, где пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

256. Способ по п. 246, где пациент имеет EF более 50%.

257. Способ по п. 246, где пациент в 6MWT проходит 150 метров или более.

258. Способ по п. 246, где пациент имеет поражение сердца.

259. Способ по п. 246, где пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца.

260. Способ по п. 246, где пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

261. Способ снижения глобальной продольной деформации (GLS) у пациента с AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, включающий:

введение пациенту эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание

с пептидом амилоида А человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), и

введение пациенту терапевтически эффективной дозы даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела.

262. Способ по п. 261, где введение приводит к снижению GLS у пациента на от примерно 0,1 до примерно 10%.

263. Способ по п. 262, где введение приводит к снижению GLS у пациента на от примерно 0,5 до примерно 10%.

264. Способ по п. 262, где введение приводит к снижению GLS у пациента на от примерно 1 до примерно 10%.

265. Способ по п. 262, где введение приводит к снижению GLS у пациента по меньшей мере примерно на 0,5%.

266. Способ по п. 262, где введение приводит к снижению GLS у пациента по меньшей мере примерно на 1,0%.

267. Способ по п. 262, где введение приводит к снижению GLS у пациента по меньшей мере примерно на 2,0%.

268. Способ по п. 262, где введение приводит к снижению GLS у пациента по меньшей мере примерно на 10%.

269. Способ по п. 261, где пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и EF более 50%.

270. Способ по п. 261, где пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

271. Способ по п. 261, где пациент имеет EF более 50%.

272. Способ по п. 261, где пациент в 6MWT проходит метров или более.

273. Способ по п. 261, где пациент имеет поражение сердца.

274. Способ по п. 261, где пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца.

275. Способ по п. 261, где выбранный пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

276. Способ лечения пациента с AL-амилоидозом, включающий:

введение пациенту эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или с легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный

номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), и

введение пациенту терапевтически эффективной дозы даратумумаба спустя 5-90 минут после завершения введения антитела,

где пациент имеет AL-амилоидоз стадии IV по Мейо.

277. Способ по п. 277, где пациент в 6MWT проходит 150 метров или более и EF более 50%.

278. Способ по п. 277, где пациент в 6MWT проходит 30 метров или более и 550 метров или менее.

279. Способ по п. 277, где пациент имеет EF более 50%.

280. Способ по п. 277, где пациент в 6MWT проходит 150 метров или более.

281. Способ по п. 277, где выбранный пациент имеет поражение сердца.

282. Способ по п. 277, где выбранный пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеет поражение сердца.

283. Способ по п. 277, где выбранный пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, поражение сердца и 6MWT 30 метров или более и 550 метров или менее.

284. Способ по любому из пп. 1-283, где антитело содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую три определяющие комплементарность области, представленные в SEQ ID NO: 3, 4 и 5, или SEQ ID NO: 16, 17 и 18, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую три определяющие комплементарность области, представленные в SEQ ID NO: 6, 7 и 8, или SEQ ID NO: 19, 20 и 21.

285. Способ по любому из пп. 1-284, где вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1 или 14.

286. Способ по любому из пп. 1-285, где вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 2 или 15.

287. Способ по любому из пп. 1-286, где вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1 или 14, и вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 2 или 15.

288. Способ по любому из пп. 1-287, где антитело содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 10, и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 11, 12 или 13.

289. Способ по любому из пп. 1-288, где антитело содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:10, и

тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 12.

290. Способ по любому из пп. 1-289, где пациент ранее получал или получает одновременно лечение мелфаланом, преднизоном, дексаметазоном, бортезомибом, циклофосфамидом, леналидомидом, доксорубицином или их комбинацией.

291. Способ по любому из пп. 1-290, где антитело содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую три определяющие комплементарность области 2A4, 7D8 или 11-1F4, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую три определяющие комплементарность области 2A4, 7D8 или 11-1F4, соответственно.

292. Способ по любому из пп. 1-291, где антитело представляет собой гуманизованную версию 2A4.

293. Способ по любому из пп. 1-292, где антитело представляет собой гуманизованную или химерную версию 11-1F4.

294. Способ по любому из пп. 1-293, где антитело представляет собой биртамимаб.

295. Способ по любому из пп. 1-294, где у пациента наблюдается улучшение показателя по шкале физического компонента краткого опросника из 36 пунктов (PCS SF-36) или SF-36v2 после лечения антителом.

296. Способ по п. 234, где после девяти месяцев лечения изменение показателя пациента по шкале PCS SF-36 или SF-36v2 по меньшей мере на 5 баллов выше по сравнению с другим пациентом в тот же момент времени, которому не вводили антитело.

297. Способ по любому из пп. 1-296, где терапевтически эффективную дозу антитела вводят из фармацевтического состава, содержащего антитело в концентрации в диапазоне от примерно 1 до примерно 100 мг/мл.

298. Способ по любому из пп. 1-297, где терапевтически эффективная доза антитела составляет от примерно 0,5 до примерно 30 мг/кг, и антитело вводят внутривенно или подкожно с частотой от примерно раза в неделю до примерно раза в квартал.

299. Способ по п. 298, где терапевтически эффективная доза антитела присутствует в концентрации примерно 50 мг/мл.

300. Способ по любому из пп. 297-299, где терапевтически эффективную дозу вводят внутривенно после переноса количества состава, необходимого для дозы, из флакона в пакет для внутривенного вливания, содержащий жидкость.

301. Способ по любому из пп. 297-300, где терапевтически эффективная доза составляет примерно 24 мг/кг, и антитело вводят внутривенно каждые 28 дней.

302. Способ по любому из пп. 1-301, где продолжительность лечения составляет по меньшей мере 15 месяцев.

303. Способ по любому из пп. 1-302, где продолжительность лечения составляет по меньшей мере 12 месяцев.

304. Способ по любому из пп. 1-303, где продолжительность лечения составляет по меньшей мере 9 месяцев.

305. Способ по любому из пп. 1-304, где продолжительность лечения составляет по меньшей мере 6 месяцев.

306. Способ по любому из пп. 1-305, где продолжительность лечения составляет по меньшей мере 3 месяца.

307. Способ по любому из пп. 1-306, где продолжительность является эффективной для достижения или поддержания увеличения по меньшей мере примерно на 3 балла от исходного уровня по шкале PCS SF-36 или SF-36v2.

308. Способ по любому из пп. 1-307, где антитело представляет собой Fab, Fab', F(ab')₂, F(ab)₂, Dab (доменное антитело), нанотело или Fv.

309. Способ по любому из 1-308, где лечение приводит к относительному снижению госпитализации на 20%.

310. Способ по любому из пп. 1-309, где лечение приводит к снижению NTproBNP на 31-60% от исходного уровня.

311. Способ по любому из пп. 1-310, где лечение приводит к снижению уровня NTproBNP на более чем 60% от исходного уровня до самого низкого уровня NTproBNP, составляющего более 400 пг/мл.

312. Способ по любому из пп. 1-311, где лечение приводит к самому низкому уровню NTproBNP, составляющему менее 400 пг/мл.

313. Способ по любому из пп. 1-312, где лечение приводит к изменению по меньшей мере на 5-20 баллов показателя по шкале Канзасского опросника для пациентов с кардиомиопатией (KCCQ).

314. Способ по любому из пп. 1-313, где после лечения в течение 3 месяцев достигается улучшение 6MWT по меньшей мере на 33 метра.

315. Способ по любому из пп. 1-314, где после лечения в течение 6 месяцев достигается улучшение 6MWT по меньшей мере на 33 метра.

316. Способ по любому из пп. 1-315, где после лечения в течение 9 месяцев достигается улучшение 6MWT по меньшей мере на 33 метра.

317. Способ по любому из пп. 1-316, где после лечения в течение 12 месяцев достигается улучшение 6MWT по меньшей мере на 33 метра.

318. Способ по любому из пп. 1-317, где после лечения в течение 15 месяцев достигается улучшение 6MWT по меньшей мере на 33 метра.

319. Способ по любому из пп. 1-318, где после лечения в течение 18 месяцев достигается улучшение бМWT по меньшей мере на 33 метра.

320. Способ по любому из пп. 1-319, где, если уровень NTproBNP у пациента составляет 8500 пг/мл или более, пациент исключен из получения лечения.

321. Способ по любому из пп. 1-320, где пациент не получал аутологичную трансплантацию до введения эффективной дозы антитела.

322. Способ по любому из пп. 1-321, где пациент не может получить аутологичную трансплантацию во время лечения.

323. Способ по любому из пп. 1-322, где даратумумаб вводят через 120 минут после завершения введения антитела.

324. Способ по любому из пп. 1-323, где даратумумаб вводят через 90 минут после завершения введения антитела.

325. Способ по любому из пп. 1-324, где даратумумаб вводят через 75 минут после завершения введения антитела.

326. Способ по любому из пп. 1-325, где даратумумаб вводят через 60 минут после завершения введения антитела.

327. Способ по любому из пп. 1-326, где даратумумаб вводят через 30 минут после завершения введения антитела.

328. Способ по любому из пп. 1-327, где даратумумаб вводят через 15 минут после завершения введения антитела.

329. Способ по любому из пп. 1-328, где даратумумаб вводят через 10 минут после завершения введения антитела.

330. Способ по любому из пп. 1-329, где даратумумаб вводят через 5 минут после завершения введения антитела.

331. Способ по любому из пп. 1-330, где у пациента имеется поражение сердца, включающее следующие критерии:

(i) документально подтвержденные в прошлом или отмечаемые в настоящее время клинические признаки и симптомы, подтверждающие диагноз сердечной недостаточности в условиях подтвержденного диагноза AL-амилоидоза, в отсутствие альтернативного объяснения сердечной недостаточности, и

(ii) эндомиокардиальная биопсия, демонстрирующая AL-амилоидоз, либо эхокардиограмма, демонстрирующая среднюю толщину стенки левого желудочка в диастолу более 12 мм, в отсутствие других причин.

332. Способ по п. 331, где другие причины включают тяжелую гипертензию или аортальный стеноз.