

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035888**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.08.27

(21) Номер заявки
201890035

(22) Дата подачи заявки
2016.06.28

(51) Int. Cl. *A61P 35/02* (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)

(54) РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ ИММУНОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ И ИХ КОМБИНАЦИЙ

(31) 62/185,968; 62/239,965; 62/262,574

(32) 2015.06.29; 2015.10.11; 2015.12.03

(33) US

(43) 2018.06.29

(86) PCT/US2016/039723

(87) WO 2017/003990 2017.01.05

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)**

(72) Изобретатель:
**Маллиган Кристофер Ли, Бартлетт
Джастин Блейк, Роббинс Майкл
Дэррон (US)**

(74) Представитель:
**Угрюмов В.М., Глухарёва А.О., Лыу
Т.Н., Гизатуллина Е.М., Карпенко
О.Ю., Строкова О.В. (RU)**

(56) WO-A2-2008019376

WO-A1-2008019378

US-B2-8673939

KUMAR S. ET AL.: "Thalidomide and lenalidomide in the treatment of multiple myeloma", EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 42, no. 11, 1 July 2006 (2006-07-01), pages 1612-1622, XP027964121, ISSN: 0959-8049 [retrieved on 2006-07-01] Section 5.1.3 and 7

GREENWAY A.D.; LINGO J.D.: "Impact Of Elotuzumab Therapy On Circulating and Ex Vivo Activated/Expanded Autologous Natural Killer (Auto-ENK) Cell Activity", BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, vol. 122, no. 21, 1 November 2013 (2013-11-01), page 5389, XP009191317, ISSN: 0006-4971 the whole document
EFSTATHIOS KASTRITIS ET AL.: "Targeted therapies in multiple myeloma", TARGETED ONCOLOGY, vol. 4, no. 1, 1 March 2009 (2009-03-01), pages 23-36, XP55035055, ISSN: 1776-2596, DOI: 10.1007/s11523-008-0102-9 page 30, column 2, paragraph 2 - page 31, column 2, paragraph 1

WO-A2-2016070089

Jesus San Miguel ET AL.: "164962-176", 6 June 2016 (2016-06-06), XP55294897, http://meetinglibrary.asco.org/content/164_962-176 Retrieved from the Internet: URL:http://meetinglibrary.asco.org/print/2_401331 [retrieved on 2016-08-10] the whole document

(57) Изобретение относится к способам лечения злокачественной опухоли с помощью комбинации, которая включает помалидомид; антитело к CS1 и дексаметазон, где антитело к CS1 представляет собой элотузумаб, в определенном режиме дозирования. Также предусмотрен способ лечения множественной миеломы, которая является устойчивой к леналидомиду.

B1**035888****035888****B1**

Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой США с серийным номером 62/185968, поданной 29 июня 2015 г.; в соответствии с предварительной заявкой США с серийным номером 62/239965, поданной 11 октября 2015 г., и в соответствии с предварительной заявкой США с серийным номером 62/262574, поданной 3 декабря 2015 г. в соответствии с 35 U.S.C. §119(e). Полные раскрытия упомянутых заявок включены в настоящий документ посредством ссылок.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Изобретение, описанное в данном документе, относится к способам лечения с использованием режимов дозирования терапевтических средств, которые применяются для усиления терапевтической эффективности антител к CS1 в комбинации с одним или несколькими иммунотерапевтическими средствами.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

По оценке Национального института рака лишь в Соединенных Штатах Америки 1 из 3 человек заболевает злокачественной опухолью в течение своей жизни. Кроме того, примерно от 50 до 60% людей, заболевших злокачественной опухолью, в конечном итоге погибнут от этого заболевания. Повсеместная распространенность этого заболевания подчеркивает необходимость в улучшенных противоопухолевых режимах для лечения злокачественного новообразования.

Злокачественная опухоль может возникнуть в любой ткани или органе тела. Новообразования плазматических клеток, в том числе множественная миелома, солитарная миелома кости, экстрамедуллярная плазмцитомы, плазмоклеточный лейкоз, макроглобулинемия (в том числе макроглобулинемия Вальденстрема), болезнь тяжелых цепей, первичный амилоидоз, моноклональная гаммапатия неясного генеза (MGUS), ассоциированы с повышенной экспрессией иммуноглобулинов. Хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), неплазмоклеточное новообразование также ассоциированы с высокими уровнями экспрессии иммуноглобулинов.

Повышенная экспрессия иммуноглобулинов может также наблюдаться при злокачественных заболеваниях. Подобно аутоиммунным нарушениям, этиология злокачественной опухоли является аналогичным образом мультифакториальной по своей природе. Злокачественные опухоли, которые являются второй основной причиной смерти в Соединенных Штатах Америки, были связаны с мутациями в ДНК, которые вызывают безудержный рост клеток. Генетическая предрасположенность играет большую роль в развитии многих видов злокачественных опухолей в сочетании со средовыми факторами, такими как курение и химический мутагенез.

Миеломы представляют собой опухоли плазматических клеток, происходящие из одного клона, который обычно образуется во вторичной лимфоидной ткани и затем мигрирует и располагается в ткани костного мозга. Миеломы обычно поражают костный мозг и соседние костные структуры, при этом основными симптомами являются боль в костях и патологические переломы или поражения (остеолитические поражения костей), аномальное кровотечение, анемия и повышенная склонность к инфекционным заболеваниям. Поздние стадии заболевания включают почечную недостаточность, деформации скелета, уплотнение спинного мозга и гиперкальциемию. Миелома поражает костные клетки в результате индукции резорбции костной ткани, при этом уничтожается структура костей и повышается концентрация кальция в плазме. Этиология миеломы в настоящее время неизвестна. Выдвигали гипотезы о связи с радиационным повреждением, мутациями онкогенов, семейными случаями и аномальной экспрессией IL6.

Множественные миеломы представляют собой опухоли плазматических клеток множественного происхождения. Множественные миеломы составляют около 10% всех злокачественных новообразований плазматических клеток и являются наиболее распространенной злокачественной опухолью у взрослых с годовой частотой 3-4 случая на 100000 человек с медианным возрастом на момент постановки диагноза от 63 до 70 лет. В Соединенных Штатах Америки множественные миеломы представляют собой второе наиболее распространенное гематологическое злокачественное новообразование после неходжкинской лимфомы, при этом ежегодно отмечается примерно 50000 случаев лишь в Соединенных Штатах Америки и примерно 13500 новых случаев. В Европе частота множественных миелом составляет 6 случаев на 100000 человек в год. Прогноз для пациентов с диагнозом множественные миеломы является неутешительным, составляя лишь от нескольких месяцев до года жизни для пациентов с запущенными формами заболевания.

Традиционные режимы лечения миеломы и множественных миелом (далее обозначаемых как "миелома") состоят из химиотерапии, лучевой терапии и хирургического вмешательства. Кроме того, для пациентов, которые в остальном являются здоровыми, рекомендуется трансплантация костного мозга. Уровень излечения пациентов достигает 30% и является единственным известным способом, который может вылечить миеломы. Однако для индивидуумов, которые старше или не могут перенести процедуры трансплантации костного мозга, наиболее подходящей является химиотерапия.

Недавно значительные достижения в терапии множественных миелом, такие как внедрение трансплантации аутологичных стволовых клеток (ASCT) и применение талидомида, леналидомида (иммуномодулирующих средств или IMiD) и бортезомиба, изменили лечение таких пациентов и способствовали повышению общей выживаемости (OS) (Kristinsson et al., J. Clin. Oncol, 25:1993-1999 (2007); Brenner et

al., *Blood*, 111:2521-2526 (2008) и Kumar et al., *Blood*, 111:2516-2520 (2008)). Пациенты моложе 60 лет имеют 10-летнюю вероятность дожития, составляющую ~30% (Raab et al., *Lancet*, 374:324-339 (2009)). Введение талидомида (Rajkumar et al., *J. Clin. Oncol.*, 26:2171-2177 (2008)), леналидомида (Rajkumar et al., *Lancet Oncol.*, 11:29-37 (2010)) или бортезомиба (Harousseau et al., *J. Clin. Oncol.*, 28:4621-4629 (2010)) в комбинации с дексаметазоном в качестве режима индукционной терапии перед ASCT приводило почти к 8, 15 и 16% CR соответственно; при этом трехпрепаратные схемы индукции, включающие бортезомиб-дексаметазон совместно с доксорубицином (Sonneveld et al., *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 116:23 (2010)), циклофосфамидом (Reeder et al., *Leukemia*, 23:1337-1341 (2009)), талидомидом (Cavo et al., *Lancet*, 376:2075-2085 (2010)) или леналидомидом (Richardson et al., *Blood*, 116:679-686 (2010)), обеспечивают степень успешности почти 7, 39, 32 и 57% CR соответственно. Тем не менее, несмотря на такой прогресс, почти все пациенты с множественной миеломой испытывают рецидивы.

Появление атипичных антител, известных как М-белок, является диагностическим признаком множественной миеломы. Повышенное образование М-белка было связано с синдромом повышенной вязкости крови при множественных миеломах, вызывающих изнурительные побочные эффекты, в том числе усталость, головные боли, одышку, спутанность сознания, боль в груди, поражение почек и почечную недостаточность, проблемы со зрением и феномен Рейно (слабое кровообращение, особенно пальцев рук, пальцев ног, носа и ушей). Криоглобулинемия возникает, когда М-белок в крови образует частицы в холодных условиях. Эти частицы могут блокировать мелкие кровеносные сосуды и вызывать боль и онемение в пальцах ног, пальцах рук и других частях конечностей в холодную погоду. Также были изучены прогностические показатели, такие как делеции хромосом, повышенные уровни бета-2-микроглобулина, уровни сывороточного креатинина и изотипирование IgA. Tricot, G. et al., "Poor Prognosis in Multiple Myeloma", *Blood*, 86:4250-4252 (1995).

Помалидомид представляет собой сильнодействующий IMiD второго поколения. Он проявлял активность при множественной миеломе, при этом был достигнут лучший профиль токсичности по сравнению с леналидомидом и талидомидом (Lacy et al., *Am. J. Hematol.*, 85(2):95-96 (2009)). В клинических исследованиях II фазы наблюдалась общая частота ответа 63% при медианной выживаемости без прогрессирования 11,6 месяцев у пациентов, которым вводили помалидомид, при этом 33% этих пациентов достигали очень хороший частичный ответ (VGPR) или полный ответ (CR) (Lacy et al. (2009)). Это составляет 40-50% частоты ответа по сравнению с пациентами, получавшими леналидомид (von Lilienfeld-Toal et al., *Eur. J. Haematol.*, 81:247-252 (2008)), и 38% частоты ответа в случае пациентов, получавших бортезомиб (Richardson et al., *N. Eng. J. Med.*, 348:2609-2617 (2003)). POMALYST® был одобрен FDA США в 2013 г. для лечения пациентов с запущенной множественной миеломой, заболевание которых прогрессировало после лечения другим противоопухолевым препаратом.

Элотузумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело класса IgG1, направленное против CS-1, гликопротеина клеточной поверхности, который экспрессируется на высоком уровне и постоянно при множественной миеломе. Элотузумаб индуцирует значительную антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC) против первичных клеток множественной миеломы в присутствии периферических лимфоцитов (Tai et al., *Blood*, 112:1329-1337 (2008)). Были описаны результаты трех исследований, в которых оценивали безопасность и эффективность этого препарата, вводимого в отдельности (Zonder et al., *Blood*, 120(3):552-559 (2012)), в комбинации с бортезомибом (Jakubowiak et al., *J. Clin. Oncol.*, 30(16):1960-1965 (Jun. 1, 2012)) или леналидомидом и низкодозированным дексаметазоном (Lonial et al., *J. Clin. Oncol.*, 30:1953-1959 (2012); и Richardson et al., *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 116:986 (2010) для лечения пациентов с рецидивной или рефрактерной множественной миеломой. Все три комбинации характеризовались контролируемым профилем безопасности и обнадеживающей активностью. Например, в исследовании I/II фазы, направленном на оценку безопасности и эффективности элотузумаба в комбинации с леналидомидом и низкодозированным дексаметазоном для лечения рецидивной или рефрактерной множественной миеломы, была показана 33-месячная PFS, а также 92% частота ответа для пациентов, получавших дозу 10 мг/кг (Lonial et al., *J. Clin. Oncol.*, 31(Suppl.), Abstr. 8542 (2013)). Клинические исследования III фазы леналидомида/дексаметазона с элотузумабом или без него у ранее не получавших лечение пациентов с множественной миеломой происходят в настоящее время, при этом также продолжается другое исследование III фазы, разработанное для оценки этой же самой комбинации при терапии первой линии.

Элотузумаб характеризуется двойным механизмом, который включает прямую активацию NK-клеток и опосредованную NK-клетками ADCC. Было показано, что в зависимости от эффективности активации NK-клеток элотузумаб активирует NK-клетки при помощи усиления экспрессии CD69 и гранзима В независимым от Fc-участка антитела образом (см. Collins et al., *Cancer Immunol. Immunother.*, 62(12): 1841-1849 (2013)). Таким образом, дополнительно подтверждается способность элотузумаба модулировать функцию NK-клеток и уничтожать клеточные линии MM человека в отсутствие связывания CD16 (основной компонент для ADCC). Дополнительно элотузумаб может активировать (индукция IFN γ) первичные NK-клетки и линию NK-клеток с недостаточностью CD16, подтверждая роль, которую элотузумаб играет в прямой активации NK-клеток посредством SLAMF7 в присутствии EAT-2 и незави-

симо от CD16-опосредованной ADCC. Таким образом, это согласуется с ролью SLAMF7 в качестве ко-активирующего рецептора на NK-клетках (Cruz-Munoz et al., Nat. Immunol., 10(3):297-305 (2009)). Наконец, механизм действия элотузамаба показывает, что опосредованная NK-клетками ADCC (антителозависимая клеточная цитотоксичность) является основным компонентом активности, наблюдаемой *in vitro* (Tai et al., Blood, 112:1329-1337 (2008) и Hsi et al., Clin. Cancer Res., 14(9):2775-2784 (2008)).

Авторы настоящего изобретения впервые раскрыли, что введение терапевтически эффективного количества помалидомида с терапевтически эффективным количеством антитела к CS1 и дексаметазона приводит к синергическому снижению количества клеток и опухолей множественной миеломы, представляя, таким образом, эту комбинацию в качестве перспективного способа лечения пациентов с множественной миеломой.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

В настоящем изобретении предусмотрен способ лечения пациента с множественной миеломой, включающий введение комбинации, включающей (i) терапевтически эффективное количество антитела к CS1; (ii) терапевтически эффективное количество помалидомида и (iii) дексаметазон, где указанная комбинация приводит к синергическому снижению опухолевой нагрузки, опухолевой регрессии, опухолевого развития, снижению уровней М-белка, плазматических клеток и/или регрессии указанной злокачественной опухоли. При этом антитело к CS1 представляет собой элотузамаб, и режим дозирования включает введение 10 мг/кг элотузамаба внутривенно раз в неделю в течение первых двух циклов и затем 20 мг/кг каждый последующий цикл, где цикл составляет 28 дней; 4 мг помалидомида перорально в день в дни 1-21 каждого цикла; дексаметазон перорально в дозе 40 мг пациентам в возрасте 75 или менее лет или 20 мг пациентам старше 75 лет раз в неделю на неделях, в которые не вводят элотузамаб, и 28 мг перорально и 8 мг внутривенно пациентам в возрасте 75 лет и младше или 8 мг перорально и 8 мг внутривенно пациентам старше 75 лет раз в неделю на неделях, в которые вводят элотузамаб.

При этом злокачественная опухоль выбрана из группы, состоящей из миеломы, множественной миеломы, рецидивной множественной миеломы, рефрактерной множественной миеломы и вялотекущей множественной миеломы.

В настоящем изобретении предусмотрен способ лечения пациента с множественной миеломой, предусматривающий введение комбинации, включающей (i) терапевтически эффективное количество антитела к CS1; (ii) терапевтически эффективное количество помалидомида и (iii) дексаметазон, где указанная комбинация приводит к синергическому снижению опухолевой нагрузки, опухолевой регрессии, опухолевого развития, снижению уровней М-белка, плазматических клеток и/или регрессии указанной злокачественной опухоли, где злокачественная опухоль выбрана из группы, состоящей из миеломы, множественной миеломы, рецидивной множественной миеломы, рефрактерной множественной миеломы и вялотекущей множественной миеломы, в числе прочего. При этом антитело к CS1 представляет собой элотузамаб, и режим дозирования включает введение 10 мг/кг элотузамаба внутривенно раз в неделю в течение первых двух циклов, и затем 20 мг/кг каждый последующий цикл, где цикл составляет 28 дней; 4 мг помалидомида перорально в день в дни 1-21 каждого цикла; дексаметазон перорально в дозе 40 мг пациентам в возрасте 75 или менее лет или 20 мг пациентам старше 75 лет раз в неделю на неделях, в которые не вводят элотузамаб, и 28 мг перорально и 8 мг внутривенно пациентам в возрасте 75 лет и младше или 8 мг перорально и 8 мг внутривенно пациентам старше 75 лет раз в неделю на неделях, в которые вводят элотузамаб, и где каждый компонент указанной комбинации вводят отдельно.

Следующие варианты были рассмотрены.

В способе лечения пациента с множественной миеломой также возможно введение комбинации (i) терапевтически эффективное количество антитела к CS1; (ii) терапевтически эффективное количество помалидомида и (iii) дексаметазон, где указанная комбинация приводит к синергическому снижению опухолевой нагрузки, опухолевой регрессии, опухолевого развития, снижению уровней М-белка, плазматических клеток и/или регрессии указанной злокачественной опухоли, где указанным антителом к CS1 является элотузамаб и его вводят в дозе 10 мг/кг в 1-й, 8-й, 15-й и 22-й дни каждые 28 дней на цикл для 1-го и 2-го циклов, и затем вводят в дозе 10 мг/кг в 1-й и 15-й дни каждые 28 дней на цикл для 3-го цикла и далее.

В некоторых вариантах способ лечения пациента с множественной миеломой предусматривает введение комбинации включающей (i) терапевтически эффективное количество антитела к CS1; (ii) терапевтически эффективное количество помалидомида и (iii) дексаметазон, где указанная комбинация приводит к синергическому снижению опухолевой нагрузки, опухолевой регрессии, опухолевого развития, снижению уровней М-белка, плазматических клеток и/или регрессии указанной злокачественной опухоли, где указанным антителом к CS1 является элотузамаб и его вводят в дозе от около 10 до 20 мг/кг, и где помалидомид вводят в количестве от около 1 до 4 мг.

В другом варианте помалидомид вводят в количестве 4 мг.

Также возможны варианты, когда элотузамаб вводят в дозе 10 мг/кг каждые три недели, и помалидомид вводят в количестве 4 мг ежедневно в течение 21 дня в течение 28-дневного цикла.

Также возможны варианты, когда элотузамаб вводят в дозе 10 мг/кг в 1-й, 8-й, 15-й и 22-й дни каждые 28 дней на цикл, и помалидомид вводят в количестве 4 мг ежедневно в течение 21 дня в течение 28-

В следующем варианте предусмотрен способ лечения пациента с множественной миеломой, предусматривающий назначение комбинированного терапевтического режима, включающего в себя (i) терапевтически эффективное количество антитела к CS1; (ii) терапевтически эффективное количество помалидомида и (iii) терапевтически допустимое количество дексаметазона, где указанная комбинация приводит к синергическому снижению опухолевой нагрузки, опухолевой регрессии, опухолевого развития, снижению уровней М-белка, плазматических клеток и/или регрессии указанной злокачественной опухоли, где указанным антителом к CS1 является элутузумаб и его вводят в дозе 10 мг/кг в 1-й, 8-й, 15-й и 22-й дни каждые 28 дней в течение 1-го и 2-го циклов и затем вводят в дозе 10 мг/кг в 1-й и 15-й дни каждые 28 дней на цикл в течение 3-го цикла и далее, где помалидомид вводят в количестве 4 мг ежедневно в течение 21 дня в течение 28-дневного цикла, и где дексаметазон вводят перорально в количестве 28 мг ежедневно в течение 28-дневного цикла.

В следующем варианте предусмотрен способ лечения пациента с множественной миеломой, предусматривающий назначение комбинированного терапевтического режима, включающего в себя (i) терапевтически эффективное количество антитела к CS1; (ii) терапевтически эффективное количество помалидомида и (iii) терапевтически допустимое количество дексаметазона, где указанная комбинация приводит к синергическому снижению опухолевой нагрузки, опухолевой регрессии, опухолевого развития, снижению уровней М-белка, плазматических клеток и/или регрессии указанной злокачественной опухоли, где указанным антителом к CS1 является элутузумаб и его вводят в дозе 10 мг/кг в 1-й, 8-й, 15-й и 22-й дни каждые 28 дней в течение 1-го и 2-го циклов и затем вводят в дозе 10 мг/кг в 1-й и 15-й дни каждые 28 дней на цикл в течение 3-го цикла и далее, где помалидомид вводят в количестве 4 мг ежедневно в течение 21 дня в течение 28-дневного цикла, и где дексаметазон вводят перорально в количестве 40 мг ежедневно в течение 28-дневного цикла.

В следующем варианте предусмотрен способ лечения пациента с множественной миеломой, предусматривающий назначение комбинированного терапевтического режима, включающего в себя (i) терапевтически эффективное количество антитела к CS1; (ii) терапевтически эффективное количество помалидомида и (iii) терапевтически допустимое количество дексаметазона, где указанная комбинация приводит к синергическому снижению опухолевой нагрузки, опухолевой регрессии, опухолевого развития, снижению уровней М-белка, плазматических клеток и/или регрессии указанной злокачественной опухоли, где указанным антителом к CS1 является элутузумаб и его вводят в дозе 10 мг/кг в 1-й, 8-й, 15-й и 22-й дни каждые 28 дней в течение 1-го и 2-го циклов и затем вводят в дозе 10 мг/кг в 1-й и 15-й дни каждые 28 дней на цикл в течение 3-го цикла и далее, где помалидомид вводят в количестве 4 мг ежедневно в течение 21 дня в течение 28-дневного цикла, и где дексаметазон вводят перорально в количестве 8 мг еженедельно в течение 28-дневного цикла.

В соответствии с другим вариантом рассматривались способы лечения множественной миеломы у пациента-человека, при этом способы предусматривают введение пациенту эффективного количества:

(a) антитела к CS1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 в варибельном участке тяжелой цепи, содержащем последовательность, изложенную в SEQ ID NO:2, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 в варибельном участке легкой цепи, содержащем последовательность, изложенную в SEQ ID NO:1, и

(b) помалидомида.

В соответствии с другим аспектом предусмотрены способы лечения множественной миеломы у пациента-человека, при этом способы предусматривают введение пациенту эффективного количества:

(a) антитела к CS1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 в варибельном участке тяжелой цепи, содержащем последовательность, изложенную в SEQ ID NO:2, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 в варибельном участке легкой цепи, содержащем последовательность, изложенную в SEQ ID NO:1, и

(b) помалидомида;

где антитело к CS1 вводят в дозе от около 10 до 20 мг/кг; и где помалидомид вводят в количестве от около 1 до 4 мг.

В соответствии с другим аспектом предусмотрены способы лечения множественной миеломы у пациента-человека, при этом способы предусматривают введение пациенту эффективного количества:

(a) антитела к CS1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 в варибельном участке тяжелой цепи, содержащем последовательность, изложенную в SEQ ID NO:2, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 в варибельном участке легкой цепи, содержащем последовательность, изложенную в SEQ ID NO:1, и

(b) помалидомида;

где антитело к CS1 вводят в дозе около 10 мг/кг; и где помалидомид вводят в количестве около 4 мг.

В соответствии с другим аспектом предусмотрены способы лечения множественной миеломы у пациента-человека, при этом способы предусматривают введение пациенту эффективного количества:

(a) антитела к CS1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 в варибельном участке тяжелой цепи, содержащем последовательность, изложенную в SEQ ID NO:2, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 в варибельном участке легкой цепи, содержащем последовательность, изложенную в SEQ ID NO:1, и

(b) помалидомида;

где антитело к CS1 вводят в дозе около 10 мг/кг один раз каждый 21 день в течение каждого 28-

ления каждую дозу антитела к CS1 вводят по около 0,1, 0,3, 1, 3, 6, 10 или 20 мг/кг массы тела. В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления каждую дозу антитела к CS1 вводят по 10 мг/кг. В других вариантах осуществления каждую дозу дексаметазона вводят перорально в количестве около 28 мг или 40 мг или внутривенно в количестве 8 мг. В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления каждую дозу дексаметазона вводят перорально в количестве 28 мг/кг или внутривенно в количестве 8 мг.

В соответствии с одним вариантом осуществления помалидомид и антитело к CS1 вводят в следующих дозах:

- (a) 1 мг помалидомида и 10 мг/кг антитела к CS1;
- (b) 2 мг помалидомида и 10 мг/кг антитела к CS1;
- (c) 3 мг помалидомида и 10 мг/кг антитела к CS1 или
- (d) 4 мг помалидомида и 10 мг/кг антитела к CS1.

В соответствии с одним вариантом осуществления помалидомид, антитело к CS1 и дексаметазон вводят в следующих дозах:

- (a) 1 мг помалидомида, 10 мг/кг антитела к CS1 и 28 мг дексаметазона;
- (b) 2 мг помалидомида, 10 мг/кг антитела к CS1 и 28 мг дексаметазона;
- (c) 3 мг помалидомида, 10 мг/кг антитела к CS1 и 28 мг дексаметазона или
- (d) 4 мг помалидомида, 10 мг/кг антитела к CS1 и 28 мг дексаметазона.

В соответствии с одним вариантом осуществления помалидомид, антитело к CS1 и дексаметазон вводят в следующих дозах:

- (a) 1 мг помалидомида, 10 мг/кг антитела к CS1 и 40 мг дексаметазона;
- (b) 2 мг помалидомида, 10 мг/кг антитела к CS1 и 40 мг дексаметазона;
- (c) 3 мг помалидомида, 10 мг/кг антитела к CS1 и 40 мг дексаметазона или
- (d) 4 мг помалидомида, 10 мг/кг антитела к CS1 и 40 мг дексаметазона.

В соответствии с одним вариантом осуществления помалидомид, антитело к CS1 и дексаметазон вводят в следующих дозах:

- (a) 1 мг помалидомида, 10 мг/кг антитела к CS1 и 8 мг дексаметазона внутривенно;
- (b) 2 мг помалидомида, 10 мг/кг антитела к CS1 и 8 мг дексаметазона внутривенно;
- (c) 3 мг помалидомида, 10 мг/кг антитела к CS1 и 8 мг дексаметазона внутривенно или
- (d) 4 мг помалидомида, 10 мг/кг антитела к CS1 и 8 мг дексаметазона внутривенно.

В соответствии с одним вариантом осуществления антитело к CS1 и помалидомид вводят в качестве терапии первой ("передней") линии (например, стартовая или первая терапия). В соответствии с другим вариантом осуществления антитело к CS1 и помалидомид вводят в качестве терапии второй линии (например, постстартовая терапия тем же самым или другим препаратом, в том числе после рецидива и/или в случае, если первая терапия оказалась неэффективной).

В соответствии с одним вариантом осуществления антитело к CS1, помалидомид и дексаметазон вводят в качестве терапии первой ("передней") линии (например, стартовая или первая терапия). В соответствии с другим вариантом осуществления антитело к CS1, помалидомид и дексаметазон вводят в качестве терапии второй линии (например, постстартовая терапия тем же самым или другим препаратом, в том числе после рецидива и/или в случае, если первая терапия оказалась неэффективной).

Эффективность способов лечения, предусмотренных в данном документе, может быть оценена с помощью любых подходящих средств. В соответствии с одним вариантом осуществления лечение приводит по меньшей мере к одному терапевтическому эффекту, выбранному из группы, состоящей из полного ответа, очень хорошего частичного ответа, частичного ответа и стабильного заболевания. В соответствии с другим вариантом осуществления введение помалидомида и антитела к CS1 оказывает синергический эффект на лечение по сравнению с введением любого препарата в отдельности.

Эффективность способов лечения, предусмотренных в данном документе, может быть оценена с помощью любых подходящих средств. В соответствии с одним вариантом осуществления лечение приводит по меньшей мере к одному терапевтическому эффекту, выбранному из группы, состоящей из полного ответа, очень хорошего частичного ответа, частичного ответа и стабильного заболевания. В соответствии с другим вариантом осуществления введение помалидомида, антитела к CS1 и дексаметазона оказывает синергический эффект на лечение по сравнению с введением любого препарата в отдельности.

Также предусмотрены композиции, содержащие:

- (a) антитело к CS1, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 в варибельном участке тяжелой цепи, содержащем последовательность, изложенную в SEQ ID NO:2, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 в варибельном участке легкой цепи, содержащем последовательность, изложенную в SEQ ID NO:1, и
- (b) помалидомид.

Также предусмотрены композиции, содержащие:

- (a) антитело к CS1, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 в варибельном участке тяжелой цепи, содержащем последовательность, изложенную в SEQ ID NO:2, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 в варибельном участке легкой цепи, содержащем последовательность, изложенную в SEQ ID NO:1,
- (b) помалидомид и

В настоящем изобретении предусмотрен способ лечения пациента с множественной миеломой, предусматривающий назначение комбинированного терапевтического режима, в котором каждый компонент указанной комбинации вводят отдельно, включающего в себя (i) терапевтически эффективное количество помалидомида; (ii) терапевтически эффективное количество антитела к CS1 и (iii) терапевтически допустимое количество дексаметазона, где указанная комбинация эффективно лечит множественную миелому у указанных пациентов, где указанное иммуномодулирующее средство вводят в количестве около 4 мг, указанное антитело к CS1 вводят в дозе около 10 мг/кг (необязательно в дозе 20 мг/кг), и дексаметазон вводят перорально в количестве от около 28 до 40 мг или внутривенно в количестве около 8 мг, где указанное иммуномодулирующее средство вводят в дозе около 4 мг ежедневно в течение 21 дня, указанное антитело к CS1 вводят в дозе около 10 мг/кг один раз каждые три недели, и дексаметазон вводят перорально в количестве от около 28 до 40 мг ежедневно в течение 21 дня или внутривенно в количестве около 8 мг еженедельно в общем 28-дневном цикле введения, и необязательно где указанное антитело к CS1 вводят в дозе около 20 мг/кг в последующих циклах введения, отличных от первого цикла.

В настоящем изобретении предусмотрен способ лечения пациента с множественной миеломой, предусматривающий назначение комбинированного терапевтического режима, в котором каждый компонент указанной комбинации вводят отдельно, включающего в себя (i) терапевтически эффективное количество помалидомида; (ii) терапевтически эффективное количество антитела к CS1 и (iii) терапевтически допустимое количество дексаметазона, где указанная комбинация эффективно лечит множественную миелому у указанных пациентов, где указанное иммуномодулирующее средство вводят в количестве около 4 мг, указанное антитело к CS1 вводят в дозе около 10 мг/кг (необязательно в дозе 20 мг/кг), и дексаметазон вводят перорально в количестве от около 28 до 40 мг или внутривенно в дозе около 8 мг, где указанное иммуномодулирующее средство вводят в дозе около 4 мг ежедневно в течение 21 дня, указанное антитело к CS1 вводят в дозе около 10 мг/кг один раз каждые три недели, и дексаметазон вводят перорально в количестве от около 28 мг до 40 мг ежедневно в течение 21 дня или внутривенно в количестве около 8 мг еженедельно в общем 28-дневном цикле введения, и необязательно где указанное антитело к CS1 вводят в дозе около 20 мг/кг, начиная с 3-го цикла введения и продолжая в этой же дозе в последующих циклах введения.

В настоящем изобретении предусмотрен способ лечения пациента с множественной миеломой, предусматривающий назначение комбинированного терапевтического режима, в котором каждый компонент указанной комбинации вводят отдельно, включающего в себя (i) терапевтически эффективное количество помалидомида; (ii) терапевтически эффективное количество антитела к CS1 и (iii) терапевтически допустимое количество дексаметазона, где указанная комбинация эффективно лечит множественную миелому у указанных пациентов, где указанное иммуномодулирующее средство вводят в количестве около 4 мг, указанное антитело к CS1 вводят в дозе около 10 мг/кг (необязательно в дозе 20 мг/кг), и дексаметазон вводят перорально в количестве от около 28 до 40 мг или внутривенно в количестве около 8 мг, где указанное иммуномодулирующее средство вводят в дозе около 4 мг ежедневно в течение 21 дня, указанное антитело к CS1 вводят в дозе около 10 мг/кг один раз каждые три недели, и дексаметазон вводят перорально в количестве от около 28 до 40 мг ежедневно в течение 21 дня или внутривенно в количестве около 8 мг еженедельно в общем 28-дневном цикле введения в 1-м и 2-м циклах, и необязательно где указанное антитело к CS1 вводят в дозе около 20 мг/кг, начиная с 3-го цикла введения и продолжая в этой же дозе в последующих циклах введения.

Фиг. 1. Противоопухолевая активность обработки помалидомидом в отношении ксенотранспланта-

та множественной миеломы OPM2. Помалидомид вводили в дозе 0,5, 5 или 50 мг/кг. Мышей с подтвержденными ксенотрансплантатами опухолей OPM2 рандомизировали на группы (8 мышей/группа). Первую группу оставляли без обработки (контроль, кружки), вторую группу обрабатывали помалидомидом (50 мг/кг, треугольники), третью группу обрабатывали помалидомидом (5 мг/кг, квадраты), четвертую группы обрабатывали помалидомидом (0,5 мг/кг, ромбы). Все препараты вводили ежедневно в течение 5 дней перорально, начиная с 14-го дня и затем повторно в течение 5 дней, начиная с 21-го дня. Данные представлены в виде средних значений $\pm$ -стандартное отклонение. Исходя из этого эксперимента, выбрали субоптимальную дозу 5 мг/кг в качестве дозы для применения в исследованиях с комбинированной терапией элутузумабом и/или дексаметазоном.

Фиг. 2А-В. Исследование № 1 (OPM2-15). Противоопухолевая активность элутузумаба в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном в модели ксенотрансплантата множественной миеломы OPM2. Мышей с подтвержденными ксенотрансплантатами опухолей OPM2 рандомизировали в 2 группы по 8 мышей на группу и назначали одну из следующих комбинаций режимов: (А) контрольную группу оставляли без обработки (заштрихованные кружки), элутузумаб (0,5 мг/кг, два раза неделю внутрибрюшинно в количестве 7 доз, начиная с 16-го дня, незаштрихованные кружки), дексаметазон (5 мг/кг, ежедневно внутрибрюшинно в количестве 7 доз, начиная с 16-го дня, незаштрихованные треугольники), комбинация элутузумаба с дексаметазоном (заштрихованные треугольники), комбинация помалидомида (5 мг/кг, ежедневно в течение 5 дней перорально, начиная с 16-го дня и затем повторно в течение 5 дней, начиная с 23-го дня) совместно с дексаметазоном (пунктир); или (В) контрольную группу оставляли без обработки (заштрихованные кружки), элутузумаб (0,5 мг/кг, два раза в неделю внутрибрюшинно в количестве 7 доз, начиная с 16-го дня, незаштрихованные кружки), помалидомид (5 мг/кг, ежедневно в течение 5 дней перорально, начиная с 16-го дня и затем повторно в течение 5 дней, начиная с 23-го дня, незаштрихованные квадраты), комбинация элутузумаба (0,5 мг/кг, два раза в неделю внутрибрюшинно в количестве 10 доз, начиная с 16-го дня) с помалидомидом (заштрихованные квадраты), комбинация элутузумаба (10 доз) с помалидомидом и дексаметазоном (х). Данные представлены в виде средних значений $\pm$ -стандартное отклонение. Как показано, тройная комбинация элутузумаба, помалидомида и дексаметазона приводила к синергическому ингибированию опухолевого роста в модели опухолей OPM-2 по сравнению с любым средством в отдельности.

Фиг. 3А-Н. Исследование № 1 (OPM2-15). Противоопухолевая активность элутузумаба, помалидомида и дексаметазона в качестве монотерапии и комбинированной терапии в модели ксенотрансплантата опухолей множественной миеломы OPM2. Мышей с подтвержденными ксенотрансплантатами опухолей OPM2 рандомизировали в группы по 8 мышей на группу и назначали один из следующих режимов: (А): без обработки (контроль); (В): элутузумаб; (С): помалидомид; (D): дексаметазон; (Е): элутузумаб совместно с помалидомидом; (F): элутузумаб совместно с дексаметазоном; (G): помалидомид совместно с дексаметазоном или (Н): элутузумаб совместно с помалидомидом и дексаметазоном. В данных представлен вес опухоли, измеренный у отдельных животных. Путь и режим дозирования описаны на фиг. 2 и в примере 1. Как показано, опухолевый рост значительно ингибировали у мышей, которым вводили тройную комбинацию элутузумаба, помалидомида и дексаметазона.

Фиг. 4А-В. Исследование № 2 (OPM2-16). Противоопухолевая активность элутузумаба в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном в модели ксенотрансплантата множественной миеломы OPM2. Мышей с подтвержденными ксенотрансплантатами опухолей OPM2 рандомизировали в 2 группы по 8 мышей на группу и назначали одну из следующих комбинаций режимов: (А) контрольную группу оставляли без обработки (заштрихованные кружки), элутузумаб (0,5 мг/кг, два раза неделю внутрибрюшинно в количестве 6 доз, начиная с 12-го дня, незаштрихованные кружки), дексаметазон (5 мг/кг, ежедневно внутрибрюшинно в количестве 7 доз, начиная с 12-го дня, незаштрихованные треугольники), комбинация элутузумаба (0,5 мг/кг, два раза в неделю внутрибрюшинно в количестве 8 доз, начиная с 12-го дня) с дексаметазоном (заштрихованные треугольники), комбинация помалидомида (5 мг/кг, ежедневно в течение 5 дней перорально, начиная с 12-го дня и затем повторно в течение 5 дней, начиная с 19-го дня) совместно с дексаметазоном (пунктир); или (В) контрольную группу оставляли без обработки (заштрихованные кружки), элутузумаб (0,5 мг/кг, два раза в неделю внутрибрюшинно в количестве 6 доз, начиная с 12-го дня, незаштрихованные кружки), помалидомид (5 мг/кг, ежедневно в течение 5 дней перорально, начиная с 12-го дня и затем повторно в течение 5 дней, начиная с 19-го дня, незаштрихованные квадраты), комбинация элутузумаба (0,5 мг/кг, два раза в неделю внутрибрюшинно в количестве 8 доз, начиная с 12-го дня) с помалидомидом (заштрихованные квадраты), комбинация элутузумаба (0,5 мг/кг, два раза в неделю внутрибрюшинно в количестве 8 доз, начиная с 12-го дня) с помалидомидом и дексаметазоном (х). Данные представлены в виде средних значений $\pm$ -стандартное отклонение. Как показано, тройная комбинация элутузумаба, помалидомида и дексаметазона приводила к синергическому ингибированию опухолевого роста в модели опухолей OPM-2 по сравнению с любым средством в отдельности.

Фиг. 5А-Н. Исследование № 2 (OPM2-16). Противоопухолевая активность элутузумаба, помалидомида и дексаметазона в качестве монотерапии и комбинированной терапии в модели ксенотрансплантата опухолей множественной миеломы OPM2. Мышей с подтвержденными ксенотрансплантатами опухолей OPM2 рандомизировали в группы по 8 мышей на группу и назначали один из следующих режимов: (А):

без обработки (контроль); (B): элутузумаб; (C): помалидомид; (D): дексаметазон; (E): элутузумаб совместно с помалидомидом; (F): элутузумаб совместно с дексаметазоном; (G): помалидомид совместно с дексаметазоном или (H): элутузумаб совместно с помалидомидом и дексаметазоном. В данных представлен вес опухоли, измеренный у отдельных животных. Путь и режим дозирования описаны на фиг. 4 и в примере 1. Как показано, опухолевый рост значительно ингибировали у мышей, которым вводили тройную комбинацию элутузумаба, помалидомида и дексаметазона.

Фиг. 6. Схема CA204125, открытого рандомизированного испытания 2-й фазы, в котором исследуют комбинацию помалидомида/дексаметазона с элутузумабом или без него при рецидивной и рефрактерной множественной миеломе.

Фиг. 7. Насыщение мишени SLAMF7 в образцах костного мозга с миеломой, взятых от субъектов, которых лечили в исследовании 2-й фазы элутузумабом и леналидомидом/дексаметазоном (NuLis63).

Подробное раскрытие настоящего изобретения

В основе настоящего изобретения лежат данные доклинических исследований, проведенных на самцах мышей SCID (возрастом 6-8 недель), которым имплантировали SC (подкожной имплантацией) клетки линии множественной миеломы OPM-2, которые были обработаны элутузумабом внутривентрально (внутрибрюшинное введение) в отдельности, обработаны помалидомидом в отдельности, обработаны дексаметазоном в отдельности или обработаны в комбинации друг с другом. В результатах впервые было показано, что комбинация помалидомида и элутузумаба характеризовалась лучшей эффективностью, чем каждое из средств в отдельности. Кроме того, комбинация помалидомида и дексаметазона также характеризовалась лучшей эффективностью, чем каждое из средств в отдельности. Неожиданным образом, однако тройная комбинация элутузумаба, помалидомида и дексаметазона вызывала полные опухолевые регрессии у 8 из 16 обработанных мышей и частичные опухолевые регрессии у 5 из 16 обработанных мышей. Важно, что полные опухолевые регрессии не наблюдали для другого исследуемого лечения, показывая значимость тройной комбинации. Все виды лечения были хорошо переносимыми, при этом не наблюдали значимых изменений веса тела или явных симптомов клинической токсичности. На основании этих результатов тройную комбинацию выбирали для клинической оценки.

Полагают, что идеи настоящего изобретения являются первой установленной взаимосвязью между введением средства на основе антитела к CS1 в комбинации с помалидомидом с повышенными, а в некоторых случаях синергическими, результатами с точки зрения эффективности, безопасности и переносимости.

Кроме того, полагают, что идеи настоящего изобретения являются первой установленной взаимосвязью между введением средства на основе антитела к CS1 в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном с синергическими результатами с точки зрения эффективности, безопасности и переносимости.

Фразу "цикл антитела к CS1", или "цикл средства на основе антитела к CS1", или "циклы терапевтически эффективного количества антитела к CS1" понимают как охватывающую либо один или несколько циклов дозирования средства на основе антитела к CS1, либо один или несколько циклов дозирования комбинации, содержащей одно или несколько средств на основе антитела к CS1.

В контексте настоящего изобретения "один или несколько циклов дозирования антитела к CS1" и/или "один или несколько циклов дозирования средства на основе антитела к CS1" означает по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9 или по меньшей мере 10 циклов первичного лечения любым(любыми) средством(средствами) с последующим одним или несколькими необязательными поддерживающими циклами любого(любых) средства(средств). Поддерживающий(поддерживающие) цикл(циклы) может(могут) соответствовать аналогичному количеству циклов, которое предусмотрено для первичной терапии, или может быть значительно длиннее или короче с точки зрения количества циклов в зависимости от типа заболевания и/или степени тяжести заболевания у пациента.

Фразу "одновременный режим дозирования", как правило, относят к лечению пациента одним или несколькими препаратами в одно и то же время или в пределах короткого периода после друг друга. Например, в одновременном режиме дозирования может содержаться лечение пациента элутузумабом и помалидомидом фактически в одно и то же время или может содержаться лечение пациента элутузумабом, помалидомидом и дексаметазоном фактически в одно и то же время.

Фраза "последовательный режим дозирования" обычно обозначает лечение пациента по меньшей мере двумя средствами в определенном порядке, при котором один цикл первого средства вводят после цикла другого средства. Кроме того, фраза "последовательный режим дозирования" также охватывает фразу "позаппный режим дозирования", как это традиционно имеется в виду в области фармацевтики. В одном контексте "последовательный режим дозирования" относится не только к порядку, в котором вводят циклы, но также ко всему режиму лечения для пациента. Например, "последовательный режим дозирования" может включать в себя полный режим дозирования для пациента, в том числе один или несколько циклов средства на основе антитела к CS1, с последующим одним или несколькими циклами либо помалидомида, либо комбинации, содержащей помалидомид и одно или несколько средств на основе антитела к CS1.

В контексте настоящего изобретения одновременное введение средства на основе антитела к CS1 с помалидомидом или последовательное введение средства на основе антитела к CS1 с последующим введением помалидомида можно производить после достаточного периода времени после прохождением пациентом предыдущей терапии, который может составлять по меньшей мере около 3 недели, около 4 недели, около 5 недель, около 6 недель, около 7 недель, около 8 недель, около 9 недель, около 10 недель, около 11 недель, около 12 недель или более недель после окончания пациентом предыдущей терапии и/или после того, как врачом было определено, что предыдущая терапия была неудачной.

Фразу "клиническая польза" или "польза" относят к состоянию, при котором пациент достигает полного ответа, частичного ответа, стабилизации заболевания или иного, описанного в данном документе.

В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения одновременное введение средства на основе антитела к CS1 с помалидомидом или последовательное введение средства на основе антитела к CS1 с последующим введением помалидомида можно производить в дополнительной комбинации с одним или несколькими иммуномодулирующими средствами, модуляторами костимулирующего пути.

Фразой "иммуномодулирующее средство" обычно обозначают средство, которое либо увеличивает, либо уменьшает функцию иммунной системы, и/или, как определено в других разделах данного документа, включает в себя модуляторы костимулирующего пути ипилимумаб; ORENCIA®; белатацепт; антагонисты CD28, антагонисты CD80, антагонисты CD86, антагонисты PD1, антагонисты PDL1, антагонисты CTLA-4 и антагонисты KIR, помимо прочих, раскрытых в данном документе. Кроме того, под IMiD также, как правило, обозначают иммуномодулирующие средства и к ним относят без ограничения талидомид (THALOMID®), леналидомид (REVLIMID®) и помалидомид (POMALYST®).

К фразе "средство на основе антитела к CS1", как правило, относят средство, которое связывается с CS1, может модулировать и/или ингибировать активность CS1, может активировать NK-клетки и может представлять собой антитело к CS1, в том числе элитузумаб.

К фразе "средство на основе антитела к PD1", как правило, относят средство, которое связывается с PD1, может модулировать и/или ингибировать активность PD1, может ингибировать один из его лигандов (PDL1, PDL2 и т.п.), может связываться с рецептором PD1 и может представлять собой антитело к PD1, в том числе ниволумаб и пембролизумаб.

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения комбинация между средством на основе CS1, IMiD и дексаметазоном может дополнительно содержать средство на основе антитела к PD1. В соответствии с конкретными вариантами осуществления в настоящем изобретении охвачены следующие комбинации: средство на основе антитела CS1+помалидомид+дексаметазон+средство на основе антитела к PD1; средство на основе антитела к CS1+помалидомид+низкодозированный дексаметазон+средство на основе антитела к PD1; средство на основе антитела к CS1+помалидомид+высокодозированный дексаметазон+средство на основе антитела к PD1; средство на основе антитела к CS1+помалидомид+дексаметазон в таблетках+средство на основе антитела к PD1; при этом указанное средство на основе PD1 представляет собой средство на основе антитела к PD1, раскрытое в данном документе, в том числе ниволумаб или пембролизумаб.

Фраза "модулятор костимулирующего пути" обычно обозначает средство, которое оказывает свое действие путем увеличения или уменьшения функции иммунной системы в результате модулирования костимулирующего пути. В одном аспекте настоящего изобретения модулятор костимулирующего пути представляет собой иммуностимулятор или активатор Т-клеток и может также охватывать любое средство, которое может препятствовать способности антигена CD28 связываться со своим родственным лигандом, ингибировать способность CTLA-4 связываться со своим родственным лигандом, увеличивать Т-клеточные ответы посредством костимулирующего пути, препятствовать способности B7 связываться с CD28 и/или CTLA-4, препятствовать способности B7 активировать костимулирующий путь, препятствовать способности CD80 связываться с CD28 и/или CTLA-4, препятствовать способности CD80 активировать костимулирующий путь, препятствовать способности CD86 связываться с CD28 и/или CTLA-4, препятствовать способности CD86 активировать костимулирующий путь и в целом препятствовать активации костимулирующего пути. К нему обязательно относятся низкомолекулярные ингибиторы CD28, CD80, CD86, CTLA-4, помимо других членов костимулирующего пути; антитела к CD28, CD80, CD86, CTLA-4, помимо других членов костимулирующего пути; бессмысловые молекулы к CD28, CD80, CD86, CTLA-4, помимо других членов костимулирующего пути; аднектины к CD28, CD80, CD86, CTLA-4, помимо других членов костимулирующего пути, ингибиторы на основе RNAi (как одно-, так и двух-цепочечные) к CD28, CD80, CD86, CTLA-4, помимо других членов костимулирующего пути, помимо других антагонистов на основе антител к CTLA-4.

К антагонистам на основе антител к CTLA-4 для применения в способах по настоящему изобретению относятся без ограничения антитела к CTLA-4, человеческие антитела к CTLA-4, мышиные антитела против CTLA-4, антитела млекопитающих к CTLA-4, гуманизированные антитела к CTLA-4, моноклональные антитела к CTLA-4, поликлональные антитела к CTLA-4, химерные антитела к CTLA-4, MDX-010 (ипилимумаб), тремелимумаб, антитела к CD28, аднектины к CTLA-4, доменные антитела к

CTLA-4, одноцепочечные фрагменты антител к CTLA-4, фрагменты на основе тяжелой цепи антител к CTLA-4, фрагменты на основе легкой цепи антител к CTLA-4, модуляторы костимулирующего пути, антитела, раскрытые в РСТ публикации WO 2001/014424, антитела, раскрытые в РСТ публикации WO 2004/035607, антитела, раскрытые в публикации США № 2005/0201994, и антитела, раскрытые в выданном Европейском патенте EP 1212422 B1. Дополнительные антитела к CTLA-4 описаны в патентах США №№ 5811097, 5855887, 6051227 и 6984720; в РСТ публикациях WO 01/14424 и WO 00/37504 и в публикациях США №№ 2002/0039581 и 2002/086014. Другие антитела к CTLA-4, которые можно применять в способе по настоящему изобретению, включают, например, раскрытые в РСТ публикации WO 98/42752, патентах США №№ 6682736 и 6207156; Hurwitz et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95(17): 10067-10071 (1998); Camacho et al., J. Clin. Oncology, 22(145):Abstract № 2505 (2004) (antibody CP-675206); Mokyr et al., Cancer Res., 58:5301-5304 (1998) и патентах США №№ 5977318, 6682736, 7109003 и 7132281. Каждый из этих источников отдельно включен в данный документ посредством ссылки для описания антител к CTLA-4. Предпочтительным клиническим антителом к CTLA-4 является человеческое моноклональное антитело 10D1 (также называемое MDX-010 и ипилимумабом и доступное от Medarex, Inc., Блумсбери, Нью-Джерси), раскрытое в РСТ публикации WO 01/14424.

Как известно из уровня техники, элотузумаб обозначает антитело к CS1 и представляет собой гуманизированное моноклональное антитело к CS1, которое усиливает опосредуемую натуральными киллерами антителозависимую клеточную цитотоксичность для миеломных клеток, экспрессирующих CS1. Элотузумаб также может называться BMS-901608 или по его регистрационному CAS № 915296-00-3 и раскрыт как антитело HuLuc63 в РСТ публикации WO 2004/100898, включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте и для всех целей. В частности, элотузумаб описывают как гуманизированное моноклональное антитело или его антигенсвязывающую часть, которое специфически связывается с CS-1 и содержит вариабельный участок легкой цепи и вариабельный участок тяжелой цепи, при этом содержит вариабельный участок легкой цепи, состоящий из SEQ ID NO:1, и содержит участок тяжелой цепи, состоящий из SEQ ID NO:2, или их антигенсвязывающие фрагменты и варианты. Элотузумаб также может быть описан как антитело, содержащее CDR1 тяжелой цепи с аминокислотами 31-35 из SEQ ID NO:2, CDR2 тяжелой цепи с аминокислотами 50-66 из SEQ ID NO:2 и CDR3 тяжелой цепи с аминокислотами 99-108 из SEQ ID NO:2, в дополнение к CDR1 легкой цепи с аминокислотами 24-34 из SEQ ID NO:1; CDR2 легкой цепи с аминокислотами 50-56 из SEQ ID NO:1 и CDR3 легкой цепи с аминокислотами 89-97 из SEQ ID NO:1. К фармацевтическим композициям на основе элотузумаба относятся все фармацевтически приемлемые композиции, содержащие элотузумаб и один или несколько разбавителей, наполнителей и/или вспомогательных средств. Элотузумаб можно вводить внутривенно в дозе, составляющей около 1, 10 мг/кг, около 20 мг/кг или от около 10 до около 20 мг/кг.

Вариабельный участок легкой цепи для элотузумаба

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGIAVAWYQQKPKGKVPKLLIYWASTRHTG
VPDRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYCQYSSYPYTFGQGTKVEIK

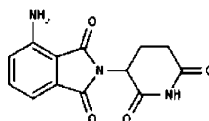
(SEQ ID NO:1)

Вариабельный участок тяжелой цепи для элотузумаба

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDPSRYWMSWVRQAPGKGLEWIGEPDSSST
INYPAPSLKDKFIISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPDGNYWYFDVWGQGT
LVTVSS

(SEQ ID NO:2)

Как известно из уровня техники, помалидомид также называется (RS)-4-амино-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-дион и им описывают соединение, имеющее следующую структуру (I)



(I)

Соединение (I) имеет регистрационный номер CAS 19171-19-8, имеет эмпирическую формулу $C_{13}H_{11}N_3O_4$; молекулярный вес составляет 273,24, имеет хиральный атом углерода, который существует в виде рацемической смеси R(+) и S(-) энантиомеров и описан в патенте США № 5635517, опубликованном 3 июня 1997 г., включенном в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте и для всех целей. Применением термина "(RS)-4-амино-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-дион" охвачены (если не указано иное) сольваты (в том числе гидраты) и полиморфные формы соединения (I) или его солей (таких как соль присоединения кислоты (I), описанная в патенте США № 8158653, выданном 17 апреля 2012 г., включенном в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте и для всех целей). В фармацевтические композиции (RS)-4-амино-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона включают все фармацевтически приемлемые композиции, содержащие (RS)-4-амино-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-дион и один или несколько разбавителей, носителей и/или напол-

нител, таких как композиции, описанные в патентах США №№ 6316471, 6476052, 8158653, 819826, 8673939, 8735428 и 8828427, включенных в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей. Одним примером фармацевтической композиции, содержащей (RS)-4-амино-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-дион, является POMALYST® (Celgene Corporation). POMALYST® содержит (RS)-4-амино-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-дион в качестве активного компонента, также называемого помалидомид, и следующих неактивных компонентов: маннита, предварительно желатинизированного крахмала и стеарилфумарата натрия. POMALYST® доступен в капсулах 1, 2, 3 и 4 мг для перорального введения. В оболочке капсулы 1 мг содержится желатин, диоксид титана, FD&C синий 2, желтый оксид железа, белый краситель и черный краситель. В оболочке капсулы 2 мг содержится желатин, диоксид титана, FD&C синий 2, желтый оксид железа, FD&C красный 3 и белый краситель. В оболочке капсулы 3 мг содержится желатин, диоксид титана, FD&C синий 2, желтый оксид железа и белый краситель. В оболочке капсулы 4 мг содержится желатин, диоксид титана, FD&C синий 1, FD&C синий 2 и белый краситель.

Как отмечено в других разделах данного документа, введение средства на основе антитела к CS1 и/или помалидомида можно производить либо отдельно, либо в комбинации с пептидным антигеном (например, gp100). Неограничивающим примером пептидного антигена будет пептид gp100, содержащий последовательность или в альтернативном варианте состоящий из нее, выбранную из группы, состоящей из IMDQVPFSV (SEQ ID NO:3) и YLEPGPVTV (SEQ ID NO:4). Такой пептид можно вводить перорально или предпочтительно в количестве 1 мг, эмульгированного в неполном адъюванте Фрейнда (IFA), вводимом подкожно в одну конечность, а 1 мг либо того же, либо другого пептида, эмульгированного в IFA, можно вводить в другую конечность.

Предпочтительные нарушения, при которых комбинированная терапия по настоящему изобретению может быть полезна при лечении пациентов, включают без ограничения миелому, множественную миелому, рецидивную множественную миелому, рефрактерную множественную миелому, вялотекущую множественную миелому, множественную миелому высокого риска, запущенную множественную миелому, множественную миелому, которая устойчива к леналидомиду, множественную миелому, которая прогрессировала после лечения леналидомидом, множественную миелому, которая устойчива к талидомиду, и множественную миелому, которая прогрессировала после лечения талидомидом.

Дополнительные нарушения, при которых комбинированная терапия по настоящему изобретению может быть полезна при лечении пациентов, включают без ограничения множественную миелому, меланому, первичную меланому, неоперабельную злокачественную меланому III или IV стадии, злокачественную опухоль легкого, немелкоклеточную злокачественную опухоль легкого, мелкоклеточную злокачественную опухоль легкого, злокачественную опухоль предстательной железы; солидные опухоли, злокачественную опухоль поджелудочной железы, новообразования предстательной железы, злокачественную опухоль молочной железы, нейроblastому, злокачественную опухоль почек, злокачественную опухоль яичников, саркому, злокачественную опухоль кости, злокачественную опухоль яичек, гематопоэтические злокачественные опухоли, лейкоз, лимфому, множественную миелому и миелодиспластические синдромы.

Дополнительные нарушения, при которых комбинированная терапия по настоящему изобретению может быть полезной при лечении, включают без ограничения следующее: глиому, злокачественную опухоль желудочно-кишечного тракта, почечную злокачественную опухоль, злокачественную опухоль яичников, злокачественную опухоль печени, колоректальную злокачественную опухоль, злокачественную опухоль эндометрия, злокачественную опухоль почки, злокачественную опухоль щитовидной железы, нейроblastому, злокачественную опухоль поджелудочной железы, мультиформную глиобластому, злокачественную опухоль шейки матки, злокачественную опухоль желудка, злокачественную опухоль мочевого пузыря, гепатому, злокачественную опухоль молочной железы, карциному толстой кишки и злокачественную опухоль головы и шеи, злокачественную опухоль ЖКТ, эмбрионально-клеточную опухоль, злокачественную опухоль костей, опухоли костей, злокачественную фиброзную гистиоцитому кости у взрослого; злокачественную фиброзную гистиоцитому кости у детей, саркому, саркому у детей, синоназальную НК-клеточную лимфому, новообразования, плазмоцитому; миелодиспластические синдромы; нейроblastому; опухоль половых клеток яичка, внутриглазную меланому, миелодиспластические синдромы; миелодиспластические/миелопрлиферативные заболевания, синовиальную саркому, хронический миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, положительный по филадельфийской хромосоме острый лимфобластный лейкоз (Ph+ALL), множественную миелому, острый миелоидный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, мастоцитоз и любые связанные с мастоцитозом симптомы и любые их метастазы. Кроме того, нарушения включают пигментную крапивницу, мастоцитозы, такие как диффузный кожный мастоцитоз, солитарная мастоцитома у людей, а также мастоцитома у собак и некоторые редкие подтипы, такие как буллезный, эритродермический и телеангиэктатический мастоцитоз, мастоцитоз с ассоциированным гематологическим нарушением, таким как миелопрлиферативный или миелодиспластический синдром или острый лейкоз, миелопрлиферативное нарушение, ассоциированное с мастоцитозом, тучноклеточный лейкоз, помимо других злокачественных опухолей. В объем нарушений включе-

ны также другие злокачественные опухоли, включая, помимо прочего, следующие: карциному, в том числе мочевого пузыря, уротелиальную карциному, молочной железы, толстой кишки, почки, печени, легкого, яичника, поджелудочной железы, желудка, шейки матки, щитовидной железы, яичка, особенно семенников яичка, и кожи; в том числе плоскоклеточную карциному; стромальные опухоли ЖКТ ("GIST"); гематопозитические опухоли лимфоидного ростка, в том числе лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, ходжкинскую лимфому, неходжкинскую лимфому, волосатоклеточную лимфому и лимфому Беркитта; гематопозитические опухоли миелоидного ростка, в том числе острые и хронические миелоидные лейкозы и промиелоцитарный лейкоз; опухоли мезенхимного происхождения, в том числе фибросаркому и рабдомиосаркому; другие опухоли, в том числе меланому, семиному, тератокарциному, нейробластому и глиому; опухоли центральной и периферической нервной системы, в том числе астроцитому, нейробластому, глиому и шванномы; опухоли мезенхимного происхождения, в том числе фибросаркому, рабдомиосаркому и остеосаркому; и другие опухоли, в том числе меланому, пигментную ксеродерму, кератоакантому, семиному, фолликулярную злокачественную опухоль щитовидной железы, тератокарциному, рефрактерные к химиотерапии несеминозные эмбрионально-клеточные опухоли и саркому Капоши и любые их метастазы.

Термины "проведение лечения", "лечение" и "терапия", используемые в данном документе, относятся к радикальной терапии, профилактической терапии, превентивной терапии и терапии, направленной на смягчение симптомов заболевания.

Фразу "более агрессивный режим дозирования" или "режим с повышенной частотой дозирования", используемую в данном документе, относят к режиму дозирования, который обязательно превосходит исходный и/или предписанный режим дозирования любого режима дозирования ветки со средством на основе антитела к CS1, либо в результате повышенной частоты дозирования (около один раз в неделю, около два раза в неделю, около один раз в день, около два раза в день и т.п.), повышенной или возрастающей дозы (в случае антитела к CS1: около 11, около 12, около 13, около 14, около 15, около 16, около 17, около 18, около 19, около 20, около 21, около 22, около 23, около 24, около 25, около 26, около 27, около 28, около 29, около 30, около 35, около 40 мг/кг), либо в результате изменения пути введения, который может приводить к повышенному биодоступному уровню указанного средства на основе антитела к CS1 и/или помалидомида.

Следует понимать, что настоящее изобретение не ограничено конкретными способами, реагентами, соединениями, композициями или биологическими системами, которые могут, разумеется, варьировать. Также следует понимать, что применяемая в данном документе терминология предназначена только для описания конкретных аспектов и не предназначена для ограничения.

В контексте настоящего описания и прилагаемой формулы изобретения формы единственного числа включают отсылки ко множественным числам, если содержание явно не диктует иное. Так, например, отсылка к "пептиду" включает в себя комбинацию двух или более пептидов и т.п.

В контексте настоящего описания "около" при отсылке к измеряемому значению, такому как количество, продолжительность времени и т.п., понимают как охватывающее отклонения $\pm 20\%$ или $\pm 10\%$, предпочтительно $\pm 5\%$, или $\pm 1\%$, или всего $\pm 0,1\%$ от указанного значения, поскольку такие отклонения подходят для осуществления раскрытых способов, если в данном документе не указано иное.

Используемые в данном документе термины CS1, SLAMF7, член семейства SLAM 7, подгруппа CD2, CRACC, активирующий цитотоксические клетки CD2-подобный рецептор, белок 19A24, 19A, активирующий цитотоксические клетки CD2-подобный рецептор, CD319, новый LY9 (лимфоцитарный антиген 9)-подобный белок, мембранный белок FOAP-12, антиген CD319, белок 19A, APEX-1, FOAP12 и новый Ly93 используют взаимозаменяемо, и к ним относятся варианты, изоформы, видовые гомологи человеческого CS1 и аналоги, имеющие по меньшей мере один общий эпитоп с CS1.

CS1 представляет собой гликопротеин клеточной поверхности, который имеет высокий уровень экспрессии в клетках множественной миеломы. CS1 характеризуется двумя внеклеточными иммуноглобулино(Ig)-подобными доменами и внутриклеточным сигнальным доменом с иммунорецепторными тирозиновыми активирующими мотивами (Tai, Y.-T. et al., Blood, 113(18):4309-4318 (Apr. 30, 2009); Bhat, R. et al., J. Leukoc. Biol., 79:417-424 (2006); Fischer, A. et al., Curr. Opin. Immunol., 19:348-353 (2007); Boles, K.S. et al., Immunogenetics, 52:302-307 (2001); Lee, J.K. et al., J. Immunol., 179:4672-4678 (2007) и Veillette, A., Immunol. Rev., 214:22-34 (2006)). CS1 имеет высокий уровень экспрессии в нормальных и злокачественных плазмочитах, но не в нормальных органах, солидных опухолях или CD34⁺ стволовых клетках. Лишь небольшая подгруппа покоящихся лимфоцитов, включая NK-клетки и подгруппу CD8⁺ Т-клеток, экспрессирует поддающиеся обнаружению, но низкие уровни CS1 (His, E.D. et al., Clin. Cancer Res., 14:2775-2784 (2008) and Murphy, J.J. et al., Biochem. J., 361:431-436 (2002)).

CS1 был выделен и клонирован Boles et al. (Immunogenetics, 52(3-4):302-307 (2001)). Полную последовательность CS1 можно найти под номером доступа в GENBANK® NM_021181.3, и она имеет следующий вид:

MAGSPTCLTLIYLWQLTGSAASGPVKELVGSVGGAVTFPLKSKVKQVDSIVW
 TFNTTPLVTIQPEGGTHIVTQNRNRERVDFFDGGYSLKLSKLKKNDSGIYVYGIYSSSL
 QQPSTQEYVLHVYEHLSKPKVTMGLQSNKNGTCVTNLTCMEHGEEDVIYTWKAL
 GQAANESHNGSILPISWRWGESDMTFICVARNPVS RNFS PILARKLCEGAADDPDSS
 MVLCLLLVPLLLSLFVLGLFWFLKRERQEEYIEKKRVDICRETPNICPHSGENTEY
 DTIPHTNRTILKEDPANTVYSTVEIPKKMENPHSLTTPDTPRLFAYENV

(SEQ ID NO:5).

Конкретные терапевтические режимы дозирования для любого отдельно взятого пациента могут быть установлены на основе конкретного заболевания, которое было диагностировано у пациента, или в сочетании со стадией заболевания пациента. Например, если у пациента диагностирована менее агрессивная злокачественная опухоль или злокачественная опухоль, которая находится на ранних стадиях развития, у пациента может быть повышенная вероятность в достижении клинической пользы и/или в развитии иммунного ответа на одновременное введение средства на основе антитела к CS1, а затем средства на основе помалидомида и/или на последовательное введение средства на основе антитела к CS1 с последующим введением помалидомида.

Альтернативно, если у пациента диагностирована более агрессивная злокачественная опухоль или злокачественная опухоль, которая находится на более поздних стадиях развития, у пациента может быть уменьшенная вероятность в достижении клинической пользы и/или в развитии иммунного ответа на указанное одновременное и/или последовательное введение, и, следовательно, это может указывать на то, что следует вводить либо более высокие дозы указанного терапевтического средства на основе антитела к CS1 и/или указанного помалидомида, либо могут требоваться более агрессивные режимы дозирования, или монотерапия, или комбинированная терапия. В соответствии с одним аспектом повышенный уровень дозирования антитела к CS1, такого как элутумаб, будет около на 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 95% больше, чем типичная доза средства на основе антитела к CS1 при конкретном показании или для индивидуума (например, около 0,3, около 1, около 3, около 10, около 15, около 20, около 25, около 30 мг/кг) или около в 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 раз больше средства на основе антитела к CS1, чем типичная доза при конкретном показании или для индивидуума. В соответствии с другим аспектом повышенный уровень дозирования помалидомида будет около на 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 95% больше, чем типичная доза помалидомида при конкретном показании или для индивидуума (например, около 1, около 2, около 3, около 4, около 5 мг/кг) или около в 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 раз больше помалидомида, чем типичная доза при конкретном показании или для индивидуума.

В соответствии с другим аспектом при применении синергической комбинации может обеспечиваться более низкая доза помалидомида и/или антитела на основе CS1 по отношению к обычным предписанным дозам. Например, пониженный уровень дозирования антитела к CS1, такого как элутумаб, будет около на 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 95% меньше, чем типичная доза средства на основе антитела к CS1 при конкретном показании или для индивидуума (например, около 0,3, около 1, около 3 или около 10 мг/кг) или около в 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 раз меньше средства на основе антитела к CS1, чем типичная доза при конкретном показании или для индивидуума. В соответствии с другим аспектом пониженный уровень дозирования помалидомида будет около на 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 95% меньше, чем типичная доза помалидомида при конкретном показании или для индивидуума (например, около 0,1, около 0,5, около 1, около 2 или около 3 мг/кг) или около в 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 раз меньше помалидомида, чем типичная доза при конкретном показании или для индивидуума.

Альтернативно, в случае, если пациент не может достигнуть благоприятного ответа на комбинацию антитела к CS1 (например, элутумаба) и помалидомида, и необязательно в том числе дексаметазона, то в настоящем изобретении охвачено добавление ингибитора протеосом, такого как бортезомиб, или другого ингибитора протеосом, такого как карфилзомиб, иксазомиб или опрозомиб. В случае бортезомиба рекомендуемая доза составляет 1,3 мг/м², вводимая в виде внутривенного болюса в течение 3-5 с.

Терапевтически эффективное количество средства на основе антитела к CS1 и/или помалидомида можно вводить перорально, если оно является, например, низкомолекулярным модулятором, или предпочтительно вводить инъекцией пациенту, если оно является, например, биологическим средством. Фактическую используемую дозировку можно варьировать в зависимости от потребностей пациента и степени тяжести подвергаемого лечению состояния. Определение надлежащей исходной дозы для конкретной ситуации находится в компетенции специалиста в данной области, хотя при назначении режима лечения нужно будет учитывать показание и стадию заболевания. Тем не менее, следует понимать, что конкретный уровень дозы и конкретную частоту дозирования для любого конкретного пациента можно варьировать, и они будут зависеть от множества факторов, в том числе активности конкретного используемого соединения, метаболической стабильности и продолжительности действия такого соединения, вида, возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола и рациона пациента, способа и времени введения, скорости выведения, комбинации лекарственных средств и тяжести конкретного состояния. В число предпочтительных пациентов для лечения входят животные, наиболее предпочтительно виды мле-

копитающих, такие как люди и домашние животные, такие как собаки, кошки и т.п., которые являются пациентом со злокачественной опухолью.

Используемые в данном документе термины "индукция" и "индукционная фаза" используют взаимозаменяемо, и они обозначают первую фазу лечения в клиническом испытании. Например, во время индукции субъекты могут получать внутривенные дозы помалидомида в комбинации с антителом к CS1.

Используемые в данном документе термины "поддержание" и "поддерживающая фаза" используют взаимозаменяемо, и они обозначают вторую фазу лечения в клиническом испытании. Например, во время поддержания субъекты могут получать агонистическое антитело к CD137 в комбинации с антителом к CS1. В соответствии с определенными вариантами осуществления лечение продолжают до тех пор, пока наблюдают клиническую пользу, или до тех пор, пока не появится не поддающаяся контролю токсичность или прогрессирование заболевания.

Используемые в данном документе термины "фиксированная доза", "базовая доза" и "фиксированная базовая доза" используют взаимозаменяемо, и они обозначают дозу, которую вводят пациенту без учета массы тела или площади поверхности тела (BSA) у пациента. Поэтому фиксированную или базовую дозу не приводят в виде дозы мг/кг, а скорее в виде абсолютного количества средства (например, помалидомида и/или антитела к CS1).

Используемый в данном документе термин "площадь поверхности тела (BSA)" обозначает дозу (например, помалидомида и/или антитела к CS1), которая скорректирована по площади поверхности тела (BSA) отдельного пациента. BSA-доза может быть представлена в мг/кг массы тела. Различные расчеты были опубликованы для получения BSA без прямого измерения, наиболее широко используемым из которых является формула Дюбуа (см. Du Bois, D. et al., Arch. Intern. Med., 17(6):863-871 (Jun. 1916) и Verbräecken, J. et al., Metabolism - Clinical and Experimental, 55(4):515-514 (Apr. 2006)). К другим иллюстративным формулам BSA относятся формула Мостеллера (Mosteller, R.D., N. Engl. J. Med., 317:1098 (1987)), формула Хэйкока (Haycock, G.B. et al., J. Pediatr., 93:62-66 (1978)), формула Гехана и Джорджа (Gehan, E.A. et al., Cancer Chemother. Rep., 54:225-235 (1970)), формула Бойда (Current, J.D., The Internet Journal of Anesthesiology, 2(2) (1998) и Boyd, E., University of Minnesota, The Institute of Child Welfare, Monograph Series, № 10, Oxford University Press, London (1935)), формула Фуджимото (Fujimoto, S. et al., Nippon Eiseigaku Zasshi, 5:443-450 (1968)), формула Такахиры (Fujimoto, S. et al., Nippon Eiseigaku Zasshi, 5:443-450 (1968)) и формула Шлиха (Schlich, E. et al., Ernährungs Umschau, 57:178-183 (2010)).

Термины "комбинация" и "комбинации", используемые в данном документе, обозначают комбинацию антитела к CS1 и помалидомида, комбинацию антитела к CS1 с помалидомидом и дексаметазоном; или последовательное введение средства на основе антитела к CS1 и помалидомида, необязательно с дексаметазоном; или последовательное введение средства на основе антитела к CS1 с помалидомидом, необязательно с дексаметазоном; или более сложную комбинацию, которая может включать, например, комбинацию либо средства на основе антитела к CS1, и/либо помалидомида с другим средством, таким как иммунотерапевтическое средство или модулятор костимулирующего пути, предпочтительно агонист (например, иммуностимулятор), PROVENGE®, средство, стабилизирующее тубулин (например, пачитаксол, эпотилон, таксан и т.д.), бевацизумаб, LXEMPRA®, дакарбазин, PARAPLATIN®, доцетаксел, одна или несколько пептидных вакцин, противомеланомная пептидная вакцина MDX-1379, одна или несколько пептидных вакцин на основе gp100, вакцина против оспы кур PSA-TRICOM™, осповакцина PSA-TRICOM™, антиген MART-1, сарграмостим, тицилимумаб, комбинированное андроген-абляциянное терапевтическое средство; комбинацию с модулятором костимулирующего пути; комбинацию со средством, стабилизирующим тубулин (например, пачитаксолом, эпотилоном, таксаном и т.д.); комбинацию с IXEMPRA®, комбинацию с дакарбазин, комбинацию с PARAPLATIN®, комбинацию с ипилимумабом с доцетаксолом, комбинацию с одной или несколькими пептидными вакцинами, комбинацию с противомеланомной пептидной вакциной MDX-1379, комбинацию с одной или несколькими пептидными вакцинами на основе gp100, комбинацию с вакциной против оспы кур PSA-TRICOM™, комбинацию с осповакциной PSA-TRICOM™, комбинацию с антигеном MART-1, комбинацию с сарграмостимом, комбинацию с тицилимумабом и/или комбинацию с комбинированным андроген-абляциянным терапевтическим средством. Комбинации по настоящему изобретению также можно применять в сочетании с другими хорошо известными терапевтическими средствами, которые подбирают по их конкретной полезности в отношении состояния, которое подвергают лечению. Такие комбинации могут обеспечивать терапевтические варианты для тех пациентов, у которых присутствуют более агрессивные симптомы.

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения комбинация между помалидомидом и/или средством на основе антитела к CS1 и по меньшей мере одним другим средством может включать следующее: агатолимод, белатацепт, блинатумомаб, CD40-лиганд, антитело к B7-1, антитело к B7-2, антитело к B7-H4, AG4263, эриторан, моноклональные антитела к CD137, антитело к OX40, ISF-154 и SGN-70.

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения комбинация между помалидомидом и/или средством на основе антитела к CS1 и по меньшей мере одним другим средством

может включать химиотерапевтическое средство.

Из уровня техники известно множество химиотерапевтических средств, некоторые из которых описаны в данном документе. Один тип химиотерапевтического средства называют координационным комплексом металла. Считают, что этот тип химиотерапевтических средств преимущественно образует межцепочечные поперечные сшивки в ДНК ядер клеток, тем самым предупреждая клеточную репликацию. В результате опухолевый рост сначала подавляется, а затем обращается. Другой тип химиотерапевтического средства называют алкилирующим средством. Эти соединения оказывают свое действие путем вставки чужеродных композиций или молекул в ДНК делящихся клеток злокачественной опухоли. В результате этих чужеродных фрагментов частей нарушаются нормальные функции клеток злокачественной опухоли, и предотвращается пролиферация. Другой тип химиотерапевтического средства называют противоопухолевым средством. Этот тип средства предупреждает, цитотоксичен или блокирует рост и распространение клеток злокачественной опухоли. Еще одни типы противоопухолевых средств включают нестероидные ингибиторы ароматаз, бифункциональные алкилирующие средства и т.д.

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения химиотерапевтическое средство может включать стабилизирующие микротрубочки средства, такие как иксабепилон (IXEMPRA®) и паклитаксел (TAXOL®), которые обычно применяют для лечения многих типов злокачественных опухолей и они представляют собой привлекательный класс средств для объединения в комбинацию с блокаторами CTLA-4.

Фразу "модулирующее микротрубочки средство" понимают как обозначающую средства, которые либо стабилизируют микротрубочки, либо дестабилизируют синтез и/или полимеризацию микротрубочек.

Одним модулирующим микротрубочки средством является паклитаксел (представленный на рынке под названием TAXOL®), о котором известно, что он вызывает митотические нарушения и блокировку митоза и способствует сборке микротрубочек в стабилизированные кальцием агрегированные структуры, что приводит к ингибированию репликации клеток.

Эпотилоны имитируют биологические эффекты препарата TAXOL® (Bollag et al., Cancer Res., 55:2325-2333 (1995)), а в конкурентных исследованиях действуют как конкурентные ингибиторы связывания препарата TAXOL® с микротрубочками. Тем не менее, эпотилоны обладают значительным преимуществом относительно TAXOL® в том, что у эпотилонов наблюдают гораздо меньшее снижение эффективности по сравнению с TAXOL® на линии клеток с устойчивостью ко многим лекарственным средствам (Bollag et al. (1995)). Кроме того, эпотилоны значительно менее эффективно экспортируются из клеток Р-гликопротеином, чем TAXOL® (Gerth et al. (1996)). Дополнительные примеры эпотилонов представлены в совместной РСТ заявке РСТ/US 2009/030291, поданной 7 января 2009 г., которая настоящим включена в данный документ посредством ссылки для всех целей.

Иксабепилон представляет собой полусинтетический лактамный аналог патупилона, который связывается с тубулином и способствует полимеризации тубулина и стабилизации микротрубочек, тем самым блокируя клетки в фазе G2/M клеточного цикла и индуцируя апоптоз опухолевых клеток.

Дополнительные примеры модулирующих микротрубочки средств, полезных в комбинации с иммунотерапевтическим средством, включают без ограничения аллоколхицин (NSC 406042), галихондрин В (NSC 609395), колхицин (NSC 757), производные колхицина (например, NSC 33410), доластатин 10 (NSC 376128), майтансин (NSC 153858), ризоксин (NSC 332598), паклитаксел (TAXOL®, NSC 125973), производные TAXOL® (например, производные (например, NSC 608832), тиоколхицин NSC 361792), тритилцистеин (NSC 83265), винбластин сульфат (NSC 49842), винкрестин сульфат (NSC 67574), природные и синтетические эпотилоны, включая без ограничения эпотилон А, эпотилон В, эпотилон С, эпотилон D, дезоксиэпотилон А, дезоксиэпотилон В, [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7-11-дигидрокси-8,8,10,12,16-пентаметил-3-[1-метил-2-(2-метил-4-тиазолил)этилен]-4-аза-17-оксабицикло[14.1.0]гептадекан-5,9-дион (раскрытый в патенте США № 6262094, выданном 17 июля 2001 г.) [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(аминометил)-4-тиазолил]-1-метилэтилен]-7,11-дигидрокси-8,8,10,12,16-пентаметил-4-17-диоксабицикло[14.1.0]гептадекан-5,9-дион (раскрытый в заявке на выдачу патента США № 09/506481, поданной 17 февраля 2000 г., и примеры 7 и 8 в данном документе) и их производные; и другие разрушающие микротрубочки средства. К дополнительным противоопухолевым средствам относятся дискодермолит (см. Service, Science, 274:2009 (1996)), эстрамустин, нокадазол, MAP4 и др. Примеры таких средств также описаны в научной и патентной литературе, см., например, Bulinski, J. Cell Sci., 110:3055-3064 (1997); Panda, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94:10560-10564 (1997); Muhlradt, Cancer Res., 57:3344-3346 (1997); Nicolaou, Nature, 387:268-272 (1997); Vasquez, Mol. Biol. Cell., 8:973-985 (1997) и Panda, J. Biol. Chem., 271:29807-29812 (1996).

Далее изложены предпочтительные терапевтические комбинации и иллюстративные дозировки для применения в способах по настоящему изобретению.

Терапевтическая(терапевтические) комбинация(комбинации)	Дозировка мг/кг (за дозу)
Антитело к CS1	1-20 мг/кг
+ помалидомид	1-4 мг перорально
Антитело к CS1	10 мг/кг
+ помалидомид	4 мг перорально
Антитело к CS1	10 мг/кг
+ помалидомид	4 мг перорально
+ дексаметазон	28 мг перорально
Антитело к CS1	10 мг/кг
+ помалидомид	4 мг перорально
+ дексаметазон	40 мг перорально
Антитело к CS1	10 мг/кг
+ помалидомид	4 мг/кг
+ дексаметазон	перорально
	8 мг внутривенно

Несмотря на то, что в этой таблице приведены иллюстративные диапазоны доз антител к CS1, помалидомида и дексаметазона, при составлении фармацевтических композиций по настоящему изобретению клиницист может использовать предпочтительные дозировки, которые требуются при том состоянии пациента, которое подвергают лечению. Например, элутузумаб предпочтительно можно вводить в количестве около 10 мг/кг каждые 3 недели. Помалидомид предпочтительно можно вводить в количестве около 1, 2, 3 или 4 мг каждые три недели. Дексаметазон можно вводить в количестве 28 или 40 мг перорально или 8 мг внутривенно.

Антитело к CS1 можно предпочтительно вводить в количестве около 0,1-20 мг/кг или в максимальной переносимой дозе. В соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения дозу антитела к CS1 вводят около каждые три недели. Альтернативно, антитело к CS1 можно вводить согласно режиму с возрастающей дозировкой, включающему введение первой дозировки антитела к CS1 в количестве около 1 мг/кг, второй дозировки антитела к CS1 в количестве около 3 мг/кг и третьей дозировки антитела к CS1 в количестве около 10 мг/кг.

В соответствии с другим конкретным вариантом осуществления режим с возрастающей дозировкой включает в себя введение первой дозировки антитела к CS1 в количестве около 3 мг/кг и второй дозировки антитела к CS1 в количестве около 10 мг/кг.

Помалидомид можно предпочтительно вводить в количестве около 1-4 мг/кг или в максимальной переносимой дозе. В соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения дозировку помалидомида вводят ежедневно. Альтернативно, помалидомид можно вводить в режиме с возрастающей дозировкой, в том числе первую дозу помалидомида в количестве около 1 мг, вторую дозу помалидомида в количестве около 2 мг, третью дозу помалидомида в количестве около 3 мг и четвертую или последующие дозировки помалидомида в количестве около 4 мг.

В соответствии с другим конкретным вариантом осуществления режим с возрастающей дозировкой включает в себя введение первой дозировки помалидомида в количестве около 1 мг/кг и второй дозировки помалидомида в количестве около 3 мг/кг.

В соответствии с другим конкретным вариантом осуществления режим с возрастающей дозировкой включает в себя введение первой дозировки помалидомида в количестве около 3 мг/кг и второй дозировки помалидомида в количестве около 4 мг/кг.

Кроме того, настоящее изобретение относится к режиму с повышением дозировки, который включает в себя введение возрастающей дозы антитела к CS1 около каждые шесть недель.

В соответствии с одним вариантом осуществления антитело к CS1 вводят в (1) 1-й день 1-й недели, (2) 1-й день 2-й недели, (3) 1-й день 3-й недели, (4) 1-й день 4-й недели, (5) 1-й день 5-й недели, (6) 1-й день 6-й недели, (7) 1-й день 7-й недели и (8) 1-й день 8-й недели индукционной фазы. В соответствии с другим вариантом осуществления помалидомид вводят в (1) 1-й день 1-й недели, (2) 1-й день 4-й недели и (3) 1-й день 7-й недели индукционной фазы. В соответствии с другим вариантом осуществления антитело к CS1 вводят в (1) 1-й день 10-й недели и (2) 1-й день 15-й недели поддерживающей фазы. В соответствии с другим вариантом осуществления помалидомид вводят в (1) 1-й день 10-й недели поддерживающей фазы. В соответствии с другим вариантом осуществления поддерживающая фаза повторяется по

меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 или более циклов.

Фактическую используемую дозировку можно варьировать в зависимости от потребностей пациента и степени тяжести подвергаемого лечению состояния. Обычно лечение начинают с меньших дозировок, которые меньше оптимальной дозы соединения. Впоследствии дозировку повышают малыми количествами до достижения оптимального эффекта в сложившихся обстоятельствах. Для удобства общую суточную дозировку можно разделить и вводить частями в течение дня, если это необходимо. Также можно применять прерывистую терапию (например, одну неделю из трех недель или три из четырех недель).

При практическом осуществлении многих аспектов настоящего изобретения, раскрытых в данном документе, биологические образцы можно выбрать предпочтительно из крови, клеток крови (эритроцитов или лейкоцитов). Можно использовать клетки из образца или использовать лизат образца клетки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления биологический образец содержит клетки крови.

Фармацевтические композиции для применения в настоящем изобретении могут включать композиции, содержащие один или комбинацию модуляторов костимулирующих путей в эффективном количестве для достижения их назначения.

Терапевтически эффективная доза обозначает такое количество активного компонента, которое облегчает симптомы или состояние. Терапевтическую эффективность и токсичность у людей можно прогнозировать с помощью стандартных фармацевтических процедур в клеточных культурах или на экспериментальных животных, например ED₅₀ (доза, которая терапевтически эффективна у 50% популяции) и LD₅₀ (доза, которая смертельна для 50% популяции).

"Терапевтически эффективное количество" средства на основе антитела к CS1 может варьировать в диапазоне от 1- до 14-кратной или более типичной дозы в зависимости от показаний пациентов и степени тяжести заболевания. Соответственно терапевтически подходящие дозы средства на основе антитела к CS1 для любого описанного в данном документе нарушения могут превышать, например, около в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250 или 300 раз предписанную или стандартную дозу. Альтернативно, терапевтически подходящие дозы средства на основе антитела к CS1 могут быть, например, около 1,0-, около 0,9-, 0,8-, 0,7-, 0,6-, 0,5-, 0,4-, 0,3-, 0,2-, 0,1-, 0,09-, 0,08-, 0,07-, 0,06-, 0,05-, 0,04-, 0,03-, 0,02- или 0,01-кратными по сравнению с предписанной дозой.

"Терапевтически эффективное количество" средства на основе антитела к CS1 может варьировать в диапазоне от 1- до 14-кратной или менее типичной дозы в зависимости от показаний пациентов и степени тяжести заболевания. Соответственно терапевтически подходящие дозы средства на основе антитела к CS1 для любого описанного в данном документе нарушения могут быть ниже, например, около в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250 или 300 раз предписанной или стандартной дозы. Альтернативно, терапевтически подходящие дозы средства на основе антитела к CS1 могут быть ниже, например, около 1,0-, около 0,9-, 0,8-, 0,7-, 0,6-, 0,5-, 0,4-, 0,3-, 0,2-, 0,1-, 0,09-, 0,08-, 0,07-, 0,06-, 0,05-, 0,04-, 0,03-, 0,02- или 0,01-кратными по сравнению с предписанной дозой.

"Терапевтически эффективное количество" помалидомида может варьировать в диапазоне от 1- до 14-кратной или более типичной дозы в зависимости от показаний пациентов и степени тяжести заболевания. Соответственно терапевтически подходящие дозы помалидомида для любого описанного в данном документе нарушения могут превышать, например, около в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250 или 300 раз предписанную или стандартную дозу. Альтернативно, терапевтически подходящие дозы помалидомида могут быть, например, около 1,0-, около 0,9-, 0,8-, 0,7-, 0,6-, 0,5-, 0,4-, 0,3-, 0,2-, 0,1-, 0,09-, 0,08-, 0,07-, 0,06-, 0,05-, 0,04-, 0,03-, 0,02- или 0,01-кратными по сравнению с предписанной дозой.

"Терапевтически эффективное количество" помалидомида может варьировать в диапазоне от 1- до 14-кратной или менее типичной дозы в зависимости от показаний пациентов и степени тяжести заболевания. Соответственно терапевтически подходящие дозы помалидомида для любого описанного в данном документе нарушения могут быть ниже, например, около в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250 или 300 раз предписанной или стандартной дозы. Альтернативно, терапевтически подходящие дозы помалидомида могут быть ниже, например, около 1,0-, около 0,9-, 0,8-, 0,7-, 0,6-, 0,5-, 0,4-, 0,3-, 0,2-, 0,1-, 0,09-, 0,08-, 0,07-, 0,06-, 0,05-, 0,04-, 0,03-, 0,02-или 0,01-кратными по сравнению с предписанной дозой.

В случае комбинаций, в которых охватывают добавление дексаметазона, назначение рекомендуемой дозы для лечения будет находиться в пределах компетенции лечащего врача. Рекомендуемые дозы в случае низкодозированного дексаметазона включают 28 мг один раз в день и в случае введения в виде части 1-месячного цикла введение низкодозированного дексаметазона в 1-й, 8-й, 15-й, 22-й дни (для 1-го и 2-го циклов); в 1-й и 15-й дни (3-й-18-й циклы); и 1-й день (19-й цикл и далее). Рекомендуемые дозы в случае высокодозированного дексаметазона включают 40 мг один раз в день и в случае введения в виде части 1-месячного цикла введение низкодозированного дексаметазона в 8-й и 22-й дни (для 3-го-18-го циклов); и на 8-й, 15-й и 22-й дни (19-й цикл и далее). Рекомендуемые дозы в случае внутривенного вве-

дения дексаметазона включают 8 мг внутривенно один раз в день и в случае введения в виде части 1-месячного цикла введение внутривенно дексаметазона в 1-й, 8-й, 15-й и 22-й дни (для 1-го и 2-го циклов); в 1-й и 15-й дни (3-й-18-й циклы) и 1-й день (19-й цикл и далее).

К нарушениям, для которых последовательный режим дозирования может быть полезен при лечении, относятся одно или несколько из следующих нарушений: меланома, злокачественная опухоль предстательной железы и злокачественная опухоль легких, например также относятся лейкозы, в том числе, например, хронический миелоидный лейкоз (CML), острый лимфобластный лейкоз и положительный по филадельфийской хромосоме острый лимфобластный лейкоз (Ph+ALL), плоскоклеточная злокачественная опухоль, мелкоклеточная злокачественная опухоль легкого, немелкоклеточная злокачественная опухоль легкого, глиома, злокачественная опухоль желудочно-кишечного тракта, почечная злокачественная опухоль, злокачественная опухоль яичников, злокачественная опухоль печени, колоректальная злокачественная опухоль, злокачественная опухоль эндометрия, злокачественная опухоль почки, злокачественная опухоль предстательной железы, злокачественная опухоль щитовидной железы, нейробластома, злокачественная опухоль поджелудочной железы, мультиформная глиобластома, злокачественная опухоль шейки матки, злокачественная опухоль желудка, злокачественная опухоль мочевого пузыря, гепатома, злокачественная опухоль молочной железы, карцинома толстой кишки и злокачественная опухоль головы и шеи, злокачественная опухоль ЖКТ, эмбрионально-клеточная опухоль, саркома у детей, синоназальная NK-клеточная лимфома, множественная миелома, острый миелоидный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, мастоцитоз и любой симптом, ассоциированный с мастоцитозом. Кроме того, нарушения включают пигментную крапивницу, мастоцитозы, такие как диффузный кожный мастоцитоз, солитарная мастоцитома у людей, а также мастоцитома у собак и некоторые редкие подтипы, такие как буллезный, эритродермический и телеангиэктатический мастоцитоз, мастоцитоз с ассоциированным гематологическим нарушением, таким как миелопролиферативный или миелодиспластический синдром или острый лейкоз, миелопролиферативное нарушение, ассоциированное с мастоцитозом, и тучноклеточный лейкоз. В объем нарушений, ассоциированных с протеинтирозинкиназой, включены также различные дополнительные злокачественные опухоли, включая, например, следующие: карциному, в том числе мочевого пузыря, уротелиальную карциному, молочной железы, толстой кишки, почки, печени, легкого, яичника, поджелудочной железы, желудка, шейки матки, щитовидной железы, яичка, особенно семенников яичка, и кожи; в том числе плоскоклеточную карциному; стромальные опухоли ЖКТ ("GIST"); гематопозитические опухоли лимфоидного роста, в том числе лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, ходжкинскую лимфому, неходжкинскую лимфому, волосатоклеточную лимфому и лимфому Беркитта; гематопозитические опухоли миелоидного роста, в том числе острые и хронические миелоидные лейкозы и промиелоцитарный лейкоз; опухоли мезенхимного происхождения, в том числе фибросаркому и рабдомиосаркому, другие опухоли, в том числе меланому, семиному, тетратокарциному, нейробластома и глиому; опухоли центральной и периферической нервной системы, в том числе астроцитому, нейробластома, глиому и шванномы; опухоли мезенхимного происхождения, в том числе фибросаркому, рабдомиосаркому и остеосаркому; и другие опухоли, в том числе меланому, пигментную ксеродерму, кератоактантому, семиному, фолликулярную злокачественную опухоль щитовидной железы, тератокарциному, рефрактерные к химиотерапии несеминозные эмбрионально-клеточные опухоли и саркому Капоши и любые их метастазы. В соответствии с некоторыми предпочтительными вариантами осуществления нарушение представляет собой лейкоз, злокачественную опухоль молочной железы, злокачественную опухоль предстательной железы, злокачественную опухоль легкого, злокачественную опухоль толстой кишки, меланому или солидные опухоли. В соответствии с некоторыми предпочтительными вариантами осуществления лейкоз представляет собой хронический миелоидный лейкоз (CML), Ph+ALL, AML, устойчивый к иматинибу CML, восприимчивый к иматинибу CML, ускоренный CML, CML на бластной фазе лимфоидных клеток.

Термины "злокачественная опухоль", "злокачественный" или "озлокачествленный" обозначают физиологическое состояние у млекопитающих или других организмов, которое обычно характеризуется нерегулируемым клеточным ростом. Примеры злокачественной опухоли включают, например, солидные опухоли, меланому, лейкоз, лимфому, бластома, карциному и саркому. К более конкретным примерам таких злокачественных опухолей относятся хронический миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз и положительный по филадельфийской хромосоме острый лимфобластный лейкоз (Ph+ALL), плоскоклеточная злокачественная опухоль, мелкоклеточная злокачественная опухоль легкого, немелкоклеточная злокачественная опухоль легкого, глиома, злокачественная опухоль желудочно-кишечного тракта, почечная злокачественная опухоль, злокачественная опухоль яичников, злокачественная опухоль печени, колоректальная злокачественная опухоль, злокачественная опухоль эндометрия, злокачественная опухоль почки, злокачественная опухоль предстательной железы, злокачественная опухоль щитовидной железы, нейробластома, злокачественная опухоль поджелудочной железы, мультиформная глиобластома, злокачественная опухоль шейки матки, злокачественная опухоль желудка, злокачественная опухоль мочевого пузыря, гепатома, злокачественная опухоль молочной железы, карцинома толстой кишки и злокачественная опухоль головы и шеи, злокачественная опухоль ЖКТ, эмбрионально-клеточная опу-

холь, саркома у детей, синоназальная НК-клеточная лимфома, множественная миелома, острый миелоидный лейкоз (AML) и хронический лимфоцитарный лейкоз (CML).

К "солидной опухоли" относятся, например, саркома, меланома, карцинома толстой кишки, карцинома молочной железы, карцинома предстательной железы или другая солидная злокачественная опухоль.

"Лейкоз" обозначает прогрессирующие злокачественные заболевания кроветворных органов и обычно характеризуется нарушенной пролиферацией и развитием лейкоцитов и их предшественников в крови и костном мозге. Лейкоз обычно клинически классифицируют на основе (1) продолжительности и характера заболевания - острый или хронический; (2) типа задействованной клетки: миелоидный (миелогенный), лимфоидный (лимфогенный) или моноцитарный и (3) увеличения или не увеличения количества аномальных клеток в крови - лейкемический или алейкемический (сублейкемический). К лейкозу относится, например, острый нелимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, острый гранулоцитарный лейкоз, хронический гранулоцитарный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, Т-клеточный лейкоз взрослых, алейкемический лейкоз, лейкоцитемический лейкоз, базофильный лейкоз, недифференцируемый лейкоз, гемобластоз, хронический миелоцитарный лейкоз, гематодермия, эмбриональный лейкоз, эозинофильный лейкоз, лейкоз Гросса, волосатоклеточный лейкоз, гемобластоз, гемоцитобластома, гистиоцитарный лейкоз, недифференцированный бластный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, лейкопенический лейкоз, лимфатический лейкоз, лимфобластный лейкоз, лимфоцитарный лейкоз, лимфогенный лейкоз, лимфолейкоз, лимфосаркомный лейкоз, лейкоз тучных клеток, мегакариоцитарный лейкоз, микромиелобластный лейкоз, моноцитарный лейкоз, миелобластный лейкоз, миелолейкоз, миелоидный гранулоцитарный лейкоз, миеломоноцитарный лейкоз, лейкоз Негели, плазмоклеточный лейкоз, плазмцитомы, промиелоцитарный лейкоз, лейкоз клеток Ридера, лейкоз Шиллинга, недифференцированный бластный лейкоз, сублейкемический лейкоз и недифференцированный клеточный лейкоз. В соответствии с некоторыми аспектами настоящее изобретение относится к лечению хронического миелоидного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза и/или положительного по филадельфийской хромосоме острого лимфобластного лейкоза (Ph+ALL).

В данном документе предложены способы лечения злокачественной опухоли (например, гематологических злокачественных опухолей, в том числе множественной миеломы) у пациента, предусматривающие введение пациенту антитела к CS1 и агонистического антитела к CD137. Предпочтительно комбинированная терапия характеризуется терапевтической синергией.

"Терапевтическая синергия" обозначает явление, при котором в случае лечения пациентов комбинацией терапевтических средств наблюдают терапевтически превосходящий результат относительно результата, достигаемого с помощью каждого отдельного компонента комбинации, применяемой в ее оптимальной дозе (Corbett, T.H. et al., Cancer Treat. Rep., 66:1187 (1982)). Например, терапевтически превосходящий результат является таким результатом, при котором у пациентов либо а) наблюдают меньше случаев побочных эффектов, при этом получая терапевтическую пользу, которая равна или превосходит пользу, когда каждый из отдельных составляющих комбинаций вводят в виде монотерапии в той же дозе, что в комбинации, либо б) не наблюдают ограничивающую дозу токсичности, при этом получая терапевтическую пользу, которая превосходит пользу от лечения каждым отдельным компонентом комбинации, когда каждый компонент вводят в тех же дозах в комбинации(комбинациях), в которых вводят в виде отдельных компонентов. Соответственно в соответствии с одним вариантом осуществления антитело к CS1, помалидомид с дексаметазоном или без него, оказывает, по меньшей мере, аддитивное и в некоторых случаях (с дексаметазоном) синергическое действие на лечение по сравнению с назначением монотерапии в отдельности.

Альтернативно, комбинированная терапия антителом к CS1 и агонистическим антителом к CD137 может оказывать аддитивное или супераддитивное действие на подавление злокачественной опухоли (например, множественной миеломы) по сравнению с монотерапией любым антителом в отдельности. Под "аддитивным" понимают результат, который превышает по степени наилучший отдельный результат, достигаемый при монотерапии каждым отдельным компонентом, тогда как "супераддитивный" применяют для обозначения результата, который превышает по степени сумму таких отдельных результатов (например, синергического). В соответствии с одним вариантом осуществления аддитивный эффект измеряют как, например, снижение уровня парапротеинов, снижение уровня М-белка, снижение уровня плазмцитоза, снижение поражений костей с течением времени, увеличение общей частоты ответа или увеличение медианного или общего дожития.

Ответ или прогрессирование такого заболевания, как множественная миелома, в частности, обычно измеряют по размеру снижения (или возрастания) уровня парапротеинов. Тем не менее, также рассматривают степень плазмцитоза в костном мозге (увеличение доли плазматических клеток в костном мозге), прогрессирование поражений костей и наличие плазмцитом мягких тканей (злокачественных опухолей плазматических клеток, растущих в мягких тканях) (Smith, D. et al., BMJ, 346:f3863 (Jun. 26, 2013)). Ответы на терапию могут включать

Полный ответ
Отсутствие поддающегося обнаружению парапротеина и исчезновение всех плазмочитов мягких тканей и $<5\%$ плазматических клеток в костном мозге.
Очень хороший частичный ответ
Более 90% снижение парапротеинов или парапротеины, которые поддаются обнаружению, но имеют слишком низкий уровень для измерения.
Частичный ответ
Более 50% снижение парапротеинов.
Нет изменений или стабильное заболевание
Нет соответствия критериям ответа или прогрессирования заболевания.
Прогрессирование заболевания
Увеличение парапротеинов по меньшей мере на 25% (увеличение по меньшей мере на 5 г/л), развитие новых поражений костей или плазмочитом или гиперкальциемия (скорректированный кальций в сыворотке $>2,65$ ммоль/л).

Пациенты, которых лечат в соответствии с раскрытыми в данном документе способами, предпочтительно испытывают улучшение по меньшей мере по одному признаку множественной миеломы. В соответствии с одним вариантом осуществления у проходящего лечение пациента наблюдают полный ответ (CR), очень хороший частичный ответ (VGPR), частичный ответ (PR) или стабильное заболевание (SD).

В соответствии с одним вариантом осуществления улучшение измеряют по снижению уровня парапротеина и/или снижению количества или исчезновению плазмочитов мягких тканей. В соответствии с другим вариантом осуществления поражения можно измерить с помощью рентгенографии. В соответствии с другим вариантом осуществления для оценки восприимчивости к терапии можно использовать цитологический или гистологический анализ.

В соответствии с другими вариантами осуществления введение эффективных количеств помалидомида и антитела к CS1 в соответствии с любым из предложенных в данном документе способов дает по меньшей мере один терапевтический эффект, выбранный из группы, состоящей из снижения уровня парапротеина, снижения уровня М-белка, снижения количества или исчезновения плазмочитов мягких тканей, CR, VGPR, PR или SD. В соответствии с еще одними вариантами осуществления способы лечения дают сравнимый уровень клинической эффективности ($CBR = CR + PR + SD \leq 6$ месяцев), которая лучше, чем достигаемая при использовании помалидомида и антитела к CS1 в отдельности (в частности, при добавлении дексаметазона). В соответствии с другими вариантами осуществления повышение уровня клинической эффективности составляет около 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80% или более по сравнению с помалидомидом или антителом к CS1 в отдельности (в частности, при добавлении дексаметазона).

Антитела.

Термин "антитело" описывает полипептиды, содержащие по меньшей мере один полученный из антитела антигенсвязывающий сайт (например, VH/VL участок, или Fv, или CDR). К антителам относятся известные формы антител. Например, антитело может быть человеческим антителом, гуманизированным антителом, биспецифическим антителом или химерным антителом. Антитело также может быть Fab, Fab'2, ScFv, SMIP, AFFIBODY®, нанотелом или доменным антителом. Антитело также может относиться к любому из следующих изотипов: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgAsec, IgD и IgE. Антитело может быть природным антителом или может быть антителом, которое было изменено (например, путем мутации, делеции, замены, конъюгации с отличным от антитела фрагментом). Например, антитело может включать одну или несколько вариантных аминокислот (по сравнению с природным антителом), которые изменяют свойство (например, функциональное свойство) антитела. Например, из уровня техники известно множество таких изменений, которые влияют, например, на период полужизни, эффекторную функцию и/или иммунные ответы на антитело у пациента. Термин "антитело" также включает в себя искусственные полипептидные конструкции, которые содержат по меньшей мере один полученный из антитела антигенсвязывающий сайт.

К антителам также относятся известные формы антител. Например, антитело может быть человеческим антителом, гуманизированным антителом, биспецифическим антителом или химерным антителом. Антитело также может быть Fab, Fab'2, ScFv, SMIP, AFFIBODY®, нанотелом или доменным антителом. Антитело также может относиться к любому из следующих изотипов: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgAsec, IgD и IgE. Антитело может быть природным антителом или может быть антителом, которое было изменено (например, путем мутации, делеции, замены, конъюгации с отличным от антитела фрагментом). Например, антитело может включать одну или несколько вариантных аминокислот (по сравнению с природным антителом), которые изменяют свойство (например, функциональное свойство) антитела. Например, из уровня техники известно множество таких изменений, которые влияют, например, на период полужизни, эффекторную функцию и/или иммунные ответы на антитело у пациента. Термин "антитело" также включает в себя искусственные полипептидные конструкции, которые содер-

жат по меньшей мере один полученный из антитела антигенсвязывающий сайт.

Одновременный режим дозирования по настоящему изобретению может предусматривать применение антител в качестве одного из компонентов комбинации, например антител, которые специфически связываются с полипептидами CS-1, предпочтительно элутумаба.

Термин "антитело" также применяют в наиболее широком смысле, и он, в частности, охватывает моноклональные антитела, поликлональные антитела, композиции антител с полиэпитопной специфичностью, биспецифические антитела, диатела, химерные, одноцепочечные и гуманизированные антитела, а также фрагменты антител (например, Fab, F(ab')₂ и Fv), при условии, что они характеризуются необходимой биологической активностью. Антитела можно пометить для применения в биологических анализах (например, радиоизотопными метками, флуоресцентными метками) с целью облегчения при обнаружении антитела.

Антитела можно получить с применением, например, интактных полипептидов или фрагментов, содержащих небольшие представляющие интерес пептиды, которые могут быть получены рекомбинантно для применения в качестве иммунизирующего антигена. Полипептид или олигопептид, применяемый для иммунизации животного, может быть получен в результате трансляции РНК или синтезирован химически, и при необходимости его можно конъюгировать с белком-носителем. К числу традиционно применяемых носителей, которые химически связаны с пептидами, относятся, например, бычий сывороточный альбумин (BSA), гемоцианин лимфы улитки (KLH) и тиреоглобулин. Затем связанный пептид применяют для иммунизации животного (например, мыши, крысы или кролика).

Термин "антигенная детерминанта" обозначает ту часть молекулы, которая вступает в контакт с конкретным антителом (т.е. эпитоп). При применении белка или фрагмента белка для иммунизации животного-хозяина многочисленные участки белка могут индуцировать продуцирование антител, которые специфически связываются с данным участком или трехмерной структурой на белке; тогда каждый из этих участков или структур называют антигенной детерминантой. Антигенная детерминанта может конкурировать с интактным антигеном (т.е. иммуногеном, применяемым для вызова иммунного ответа) за связывание с антителом.

Фраза "специфически связывается с" обозначает реакцию связывания, которая детерминирована присутствием мишени в присутствии гетерогенной популяции других биологических молекул. Таким образом, при определенных условиях анализа указанный участок связывания преимущественно связывается с конкретной мишенью и не связывается в значительном количестве с другими компонентами, присутствующими в тестовом образце. Специфическое связывание с мишенью в таких условиях может нуждаться в связующем фрагменте, который выбран за его специфичность к конкретной мишени. Для выбора участков связывания, которые обладают специфической реактивностью в отношении конкретного анализата, можно применять различные форматы анализа. Как правило, специфическая или избирательная реакция будет по меньшей мере в два раза превышать фоновый сигнал или шум и, зачастую, более чем в 10 раз превышать фон.

Антитела к CS1.

Антитела к человеческому CS1 (или полученные из них VH- и/или VL-домены), подходящие для применения в соответствии с настоящим изобретением, могут быть получены с помощью способов, хорошо известных из уровня техники. Альтернативно, можно применять известные из уровня техники антитела к CS1. Например, можно применять моноклональное антитело mAb 162, описанное в Bouchon et al., J. Immunol, 167:5517-5521 (2001), идеи которого таким образом включены в данный документ посредством ссылки во всей их полноте и, в частности, те части, которые непосредственно связаны с этим антителом. Другим известным антителом к CS1 является антитело к CS1, описанное у Matthew et al. (патент США № 7041499), идеи которого таким образом включены в данный документ посредством ссылки во всей их полноте и, в частности, те части, которые непосредственно связаны с этим антителом. К другим известным антителам к CS1 относятся антитело к CS1, Luc63 и другие антитела, которые имеют один и тот же эпитоп, в том числе Luc4, Luc12, Luc23, Luc29, Luc32 и Luc37, антитело к CS1 Luc90 и другие антитела, которые имеют один и тот же эпитоп, в том числе Luc34, Luc69 и LucX, и антитела к CS1 Luc2, Luc3, Luc15, Luc22, Luc35, Luc38, Luc39, Luc56, Luc60, LucX.1, LucX.2 и PDL-241, описанные в Williams et al. (патент США № 7709610), идеи которого таким образом включены в данный документ посредством ссылки во всей их полноте и, в частности, те части, которые непосредственно связаны с этими антителами. Также можно применять антитела, которые конкурируют с любым из этих известных из уровня техники антител за связывание с CS1.

Иллюстративным антителом к CS1 является элутумаб (также называемый BMS-901608 и HuLuc63), содержащий тяжелые и легкие цепи, имеющие последовательности, показанные соответственно в SEQ ID NO:17 и 18, или его антигенсвязывающие фрагменты и варианты. Элутумаб является гуманизированным моноклональным антителом IgG к CS-1, описанным в PCT публикациях WO 2004/100898, WO 2005/10238, WO 2008/019376, WO 2008/019378, WO 2008/019379, WO 2010/051391, WO 2011/053321 и WO 2011/053322, идеи которых таким образом включены в данный документ посредством ссылки. Как известно, элутумаб опосредует ADCC с помощью NK-клеток (van Rhee, F. et al., Mol. Cancer Ther., 8(9):2616-2624 (2009)).

В соответствии с другими вариантами осуществления антитело содержит CDR тяжелой и легкой цепей или переменные участки элутумаба. Следовательно, в соответствии с одним вариантом осуществления антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 VH элутумаба, имеющие последовательность, изложенную в SEQ ID NO:2, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 VL элутумаба, имеющие последовательности, изложенные в SEQ ID NO:1. В соответствии с другим вариантом осуществления антитело содержит CDR1 тяжелой цепи с аминокислотами 31-35 из SEQ ID NO:2, CDR2 тяжелой цепи с аминокислотами 50-66 из SEQ ID NO:2 и CDR3 тяжелой цепи с аминокислотами 99-108 из SEQ ID NO:2, в дополнение к CDR1 легкой цепи с аминокислотами 24-34 из SEQ ID NO:1; CDR2 легкой цепи с аминокислотами 50-56 из SEQ ID NO:1 и CDR3 легкой цепи с аминокислотами 89-97 из SEQ ID NO:1. В соответствии с другим вариантом осуществления антитело содержит VN- и/или VL-участки, имеющие аминокислотные последовательности, изложенные в SEQ ID NO: 2 и/или SEQ ID NO: 1 соответственно. В соответствии с другим вариантом осуществления антитело конкурирует за связывание и/или связывается с тем же эпитопом на CS1, что и вышеупомянутые антитела. В соответствии с другим вариантом осуществления антитело имеет аминокислотную последовательность переменного участка, которая по меньшей мере приблизительно на 90% идентична вышеупомянутым антителам (например, переменный участок, который по меньшей мере приблизительно на 90, 95 или 99% идентичен с SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:1).

Наборы.

В настоящем изобретении также предусмотрены наборы для применения в диагностических и терапевтических задачах, описанных или предложенных выше. Такие наборы могут, например, содержать носитель, который разделен на части и содержится в одной или нескольких герметично закрытых емкостях, таких как флаконы, пробирки и т.п., причем каждая емкость содержит один из отдельных элементов, которые будут использоваться согласно способу. Например, один из контейнеров может содержать один или несколько флаконов, содержащих фармацевтически приемлемое количество антитела к CS1 и/или дексаметазона, причем помалидомид вводят отдельно; или антитела к CS1 и дексаметазона, а помалидомид вводят отдельно (перорально или в случае дексаметазона внутривенно в некоторых случаях).

Набор по настоящему изобретению, как правило, будет включать описанную выше емкость и одну или несколько других емкостей, содержащих материалы, необходимые с коммерческой и пользовательской точки зрения, в том числе буферы, разбавители, фильтры, иглы, шприцы и вкладыши для упаковки с инструкциями по применению. На емкости может присутствовать этикетка, на которой указано, что композицию применяют для конкретной терапевтической или нетерапевтической задачи, а также могут быть приведены указания для применений *in vivo* или *in vitro*, таких как описанные выше.

Кроме того, наборы могут включать в себя инструктивные материалы, содержащие указания (т.е. протоколы) для реализации на практике способов по настоящему изобретению. Несмотря на то, что инструктивные материалы обычно содержат письменные или печатные материалы, они не ограничены таковыми. Настоящим изобретением предусмотрен любой носитель, способный хранить такие инструкции и передавать их конечному пользователю. К таким носителям относятся без ограничения электронные носители (например, магнитные диски, пленки, картриджи, чипы и др.), оптические носители (например, CD-ROM) и др. Такие носители могут включать адреса интернет-сайтов, где приведены такие инструктивные материалы.

Набор может также содержать, например, средство для получения биологического образца от индивидуума. Средства для получения биологических образцов от индивидуумов хорошо известны из уровня техники, например катетеры, шприцы и др., и подробно не рассмотрены в данном документе.

Также в данном документе предусмотрены наборы, которые включают в себя помалидомид и антитело к CS1, такое как элутумаб, и/или дексаметазон, и фармацевтически приемлемый носитель в терапевтически эффективном количестве, приспособленный для применения в описанных выше способах. Наборы необязательно также могут включать в себя инструкции, например, содержащие схемы введения, позволяющие практикующему врачу (например, врачу, медсестре или пациенту) применять содержащуюся в нем композицию для введения композиции пациенту, имеющему злокачественную опухоль (например, гематологическую злокачественную опухоль, такую как множественная миелома). В набор также может входить шприц.

Необязательно, в наборы входят несколько упаковок однократных доз фармацевтических композиций, каждая из которых содержит эффективное количество помалидомида, антитела к CS1 и дексаметазона, например, для однократного (раздельного) введения в соответствии с приведенными выше способами. В наборы также могут входить инструменты или устройства, необходимые для введения фармацевтической(фармацевтических) композиции(композиций). Например, в наборе может поставляться один или несколько предварительно заполненных шприцев, содержащих некоторое количество антитела к CS1 и/или дексаметазона.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к набору для лечения злокачественной опухоли (например, гематологической злокачественной опухоли, такой как множественная миелома) у пациента-человека, причем набор содержит:

(a) дозу помалидомида;

(b) дозу антитела к CS1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 в переменном участке тяжелой цепи, содержащей последовательность, изложенную в SEQ ID NO:2, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 в переменном участке легкой цепи, содержащей последовательность, изложенную в SEQ ID NO:1; и

(c) инструкции для применения помалидомида и антитела к CS1 в описанных в данном документе способах.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к набору для лечения злокачественной опухоли (например, гематологической злокачественной опухоли, такой как множественная миелома) у пациента-человека, причем набор содержит:

(a) дозу помалидомида;

(b) дозу антитела к CS1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 в переменном участке тяжелой цепи, содержащей последовательность, изложенную в SEQ ID NO:2, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 в переменном участке легкой цепи, содержащей последовательность, изложенную в SEQ ID NO:1;

(c) дозу дексаметазона (пероральную или внутривенную) и

(d) инструкции для применения помалидомида, антитела к CS1 и дексаметазона в описанных в данном документе способах.

Настоящее изобретение не ограничено объемом вариантов осуществления, раскрытых в данном документе, которые предусмотрены в качестве единичных иллюстраций отдельных аспектов настоящего изобретения, и под объем изобретения подпадают любые, которые являются функционально эквивалентными. Различные модификации моделей и способов по настоящему изобретению, в дополнение к описанным в данном документе, будут очевидны специалистам в данной области, исходя из вышеизложенного описания и идей, и аналогичным образом предусмотрены, как подпадающие под объем настоящего изобретения. Такие модификации и другие варианты осуществления можно реализовать на практике без отступления от истинного объема и сущности настоящего изобретения.

Приведенные далее иллюстративные примеры содержат важную дополнительную информацию, иллюстрацию и руководство, которые можно адаптировать для осуществления на практике настоящего изобретения согласно его различным вариантам осуществления и их эквивалентам. Эти примеры предназначены для облегчения иллюстрации настоящего изобретения и как не предназначены для ограничения его объема, так и не должны истолковываться таким образом.

Литературные источники.

1. Hsi, E.D. et al., "A potential new therapeutic antibody target for the treatment of multiple myeloma", *Clin. Cancer Res.*, 14:2775-2784 (2008).
2. Tai, Y.T. et al., "Anti-CS1 humanized monoclonal antibody HuLuc63 inhibits myeloma cell adhesion and induces antibody-dependent cellular cytotoxicity in the bone marrow milieu", *Blood*, 112:1329-1337 (2008).
3. Balasa, B. et al., "Elotuzumab enhances natural killer cell activation and myeloma cell killing through interleukin-2 and TNF- α pathways", *Cancer Immunol. Immunother.*, 64:61-73 (2015).
4. DeVita VT, Lawrence TS, and Rosenberg SA. Cancer: Principles and Practice of Oncology 9th edition. Chapter 136; pp 1999-1999. Wolters Kluwer/ Lippincott, Williams, and Wilkins 2011.
5. International Myeloma Foundation. Concise Review of the Disease and Treatment Options 2008/2009 Edition.
6. Pratt, Guy. Histone deacetylase inhibitors in multiple myeloma. *The Lancet Oncology*, Volume 14, Issue 11, 1038-1039.
7. Ludwig H, Beksac M, Bladé J, et al. Current multiple myeloma treatment strategies with novel agents: a European perspective. *The Oncologist*. 2010; 15:6-25.
8. Jemal A, Murray T, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor, A, Thun MJ. Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 10-50.
9. Kim JR, Horton NC, Mathew SO, Mathew PA. CS1 (SLAMF7) inhibits production of proinflammatory cytokines by activated monocytes. *Inflamm Res*. 2013 Aug; 62(8):765-72.

10. Cruz-Munoz ME, Dong Z, Shi X, Zhang S, Veillette A. Influence of CRACC, a SLAM family receptor coupled to the adaptor EAT-2, on natural killer cell function. *Nat Immunol*. 2009 Mar; 10(3):297-305. doi: 10.1038/ni.1693. Epub 2009 Jan 18.
11. PDL BioPharma, Inc.; RTR9 Research Technical Report: HuLuc63 binding to immune subsets in whole blood and bone marrow samples from multiple myeloma patients. Document Control No. 930045543.
12. Guo H, Cruz-Munoz M-E, Wu N, et al. Immune cell inhibition by SLAMF7 is mediated by mechanism requiring Src kinases, CD45 and SHIP-1 defective in multiple myeloma cells. *Mol Cell Biol*. 2015 Jan; 35(1):41-51.
13. Pérez-Quintero LA1, Roncagalli R, Guo H, et. al. EAT-2, a SAP-like adaptor, controls NK cell activation through phospholipase C γ , Ca $^{++}$, and Erk, leading to granule polarization. *J Exp Med*. 2014 Apr 7; 211(4):727-42.
14. Xie Z, Gunaratne J, Cheong LL, et al. Plasma membrane proteomics identifies biomarkers associated with MMSET overexpression in T(4;14) multiple myeloma. *Oncotarget*. 2013 Jul; 4(7):1008-18.
15. Glavey S, Reagan M, Manier S, et al. Dissecting the Mechanisms of Activity of SLAMF7 and the Targeting Antibody Elotuzumab in Multiple Myeloma. *Blood* 2014 124:3431; published ahead of print December 5, 2014.
16. Collins SM, Bakan CE, Swartzel GD, et. al. Elotuzumab directly enhances NK cell cytotoxicity against myeloma via CS1 ligation: evidence for augmented NK cell function complementing ADCC. *Cancer Immunol Immunother*. 2013 Dec; 62(12):1841-9.
17. Dornan D, Spleiss O, Yeh RF, Duchateau-Nguyen G, et al. Effect of FCGR2A and FCGR3A variants on CLL outcome. *Blood*. 2010 Nov 18; 116(20):4212-22.
18. Weng WK, Levy R. Two immunoglobulin G fragment C receptor polymorphisms independently predict response to rituximab in patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2003 Nov 1; 21(21):3940-7. Epub 2003 Sep 15.
19. Hatjiharissi E, Xu L, Santos DD, Hunter ZR, et al. Increased natural killer cell expression of CD16, augmented binding and ADCC activity to rituximab among individuals expressing the FcgammaRIIIa-158 V/V and V/F polymorphism. *Blood*. 2007 Oct 1; 110(7):2561-4. Epub 2007 May 2.
20. Tuscano JM, Dutia M, Chee K, Brunson A, et. al. Lenalidomide plus rituximab can produce durable clinical responses in patients with relapsed or refractory, indolent non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2014 May; 165(3):375-81.
21. Investigator Brochure for Elotuzumab, BMS 901608, Version No.: 11, 2015.
22. Jakubowiak AJ, Benson DM, Bensinger W, et. al. Phase I Trial of Anti-CS1 Monoclonal Antibody Elotuzumab in Combination With Bortezomib in the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2012; 30(16):1960-1965.
23. Lonial S, Vij R, Harousseau JL, et al. Elotuzumab in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2012; 30(16):1953-1959.
24. Clinical Study Report HuLuc63-1701: Phase I, multicenter, openlabel, dose escalation study of elotuzumab (humanized anti-CS1 monoclonal IgG1 antibody) in subjects with advanced multiple myeloma. Bristol-Myers Squibb Company; 2011. Document Control No. 930049616.
25. Richardson PD, Sonneveld P, Schuster MW et al. Bortezomib or highdose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005; 352(24):2487-2498.
26. Richardson PG, Siegel D, Baz R, et al. Phase 1 study of pomalidomide MTD, safety, and efficacy in patients with refractory multiple myeloma who have received lenalidomide and bortezomib. *Blood*. 2013; 121(11):1961-1967.
27. Richardson PG, Siegel DS, Vij R, et al. Pomalidomide alone or in combination with lowdose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. *Blood*. 2014 Mar 20; 123(12):1826-32.
28. Lacy MQ, Allred JB, Gertz MA, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in myeloma refractory to both bortezomib and lenalidomide: comparison of 2 dosing strategies in dual-refractory disease. *Blood*. 2011 Sep 15; 118(11):2970-5.
29. Martha Q, Lacy, MD, Betsy R. LaPlant, MS, Kristina M Laumann, BA, et al. Pomalidomide Plus Low-Dose Dexamethasone (Pom/Dex) in Relapsed Lenalidomide Refractory Myeloma: Long Term Follow up and Comparison of 2 Mg Vs 4 Mg Doses, ASH Abstract 4780, 2014.
30. Katja Weisel, Meletios A Dimopoulos, Antonio Palumbo, et al. (Abstract, European Hematology Association, June 2015, P286). Analysis Of Patients With Refractory Or Relapsed And Refractory Multiple Myeloma And Renal Impairment Treated With Pomalidomide + Low-Dose Dexamethasone In The Phase 3b STRATUS Trial (MM-010).
31. Cruz-Munoz ME, Dong Z, Shi X, Zhang S, Veillette A. Influence of CRACC, a SLAM family receptor coupled to the adaptor EAT-2, on natural killer cell function. *Nat Immunol*. 2009 Mar; 10(3):297-305. doi: 10.1038/ni.1693. Epub 2009 Jan 18.

32. Tai et al. Anti-CS1 humanized monoclonal antibody HuLuc63 inhibits myeloma cell adhesion and induces antibody-dependent cellular cytotoxicity in the bone marrow milieu. *Blood*. Aug 15, 2008; 112(4): 1329-1337.
33. von Lilienfeld-Toal M1, Frank S, et al. Reduced immune effector cell NKG2D expression and increased levels of soluble NKG2D ligands in multiple myeloma may not be causally linked. *Cancer Immunol Immunother*. 2010 Jun; 59(6):829-39. doi: 10.1007/s00262-009-0807-3. Epub 2009 Dec 19.
34. Jinushi M, Vanneman M, Munshi NC, Tai YT, Prabhala RH, Ritz J, Neuberg D, Anderson KC, Carrasco DR, Dranoff G. MHC class I chain-related protein A antibodies and shedding are associated with the progression of multiple myeloma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008 Jan 29; 105(4):1285-90.
35. David Dingli, Grzegorz S. Nowakowski, Angela Dispenzieri et al. Flow cytometric detection of circulating myeloma cells before transplantation in patients with multiple myeloma: a simple risk stratification system. *Blood*. Apr 15, 2006; 107(8): 3384-3388.
36. Steven Gross, Brad Foulk, Jaymala Patel, Mark Connelly, Marielena Mata. Automated Enumeration and Characterization of Circulating Multiple Myeloma Cells in Blood. Oral and Poster Abstracts, ASH. Session 651. Myeloma - Biology and Pathophysiology, excluding Therapy. Poster I.
37. PDL BioPharma, Inc.; RTR12 Research Technical Report: HuLuc63 Cross-reactivity in human and non-human tissues using immunohistochemistry. Document Control No. 930046207.
38. PDL BioPharma, Inc.; RTR21 Research Technical Report: HuLuc63 binding to immune subsets in whole blood samples of non-human primates. Document Control No. 930046209.
39. Glavey S, Reagan M, Manier S, et al. Dissecting the Mechanisms of Activity of SLAMF7 and the Targeting Antibody Elotuzumab in Multiple Myeloma. *Blood* 2014 124:3431; published ahead of print December 5, 2014.
40. Paul G. Richardson, MD, Sundar Jagannath, MD, Philippe Moreau, MD et al. Final Results for the Phase 1b/2 Study of Elotuzumab in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *American Society of Hematology Abstract*, 2014.
41. Lonial S, Jagannath S, Moreau P, et al. Phase (Ph) I/II study of elotuzumab (Elo) plus lenalidomide/dexamethasone (Len/dex) in relapsed/refractory multiple myeloma (RR MM): Updated Ph II results and Ph I/II long-term safety. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl, abstr 8542).
42. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2015 Jun 2. PMID: 26035255.
43. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, et al. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: A clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology group. *J Clin Oncol* 2006; 24(3):431-436.
44. Rajkumar SV et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011 May 5; 117(18):4691-5. doi: 10.1182/blood-2010-10-299487.
45. Greipp PR, San Miguel JF, Brian GM, Durie JJ, Crowley BB, Blade J, Boccadoro J, Child A, Avet-Loiseau H, Kyle RA, Laheueria JJ, Ludwig H, Morgan G, Powles R, Shimizu K, Shustik C, Sonneveld P, Tosi P, Turesson I, Westin J. International Staging System for Multiple Myeloma. *J Clin Oncology* 2005 23:3412-3420.
46. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20: 2220.
47. Anderson KC, Kyle RA, Rajkumar SV, et al. *Leukemia* 2008; 231-239.
48. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, Lacy M et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Oct; 14(11):1055-66.
49. Meletios A, Dimopoulos, Martha Q Lacy, et al. Pomalidomide in Combination with Low-Dose Dexamethasone: Demonstrates a Significant Progression Free Survival and Overall Survival Advantage, in Relapsed/Refractory MM: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2012; 120: LBA-6.
50. Gorgun et al., Lenalidomide Enhances Immune Checkpoint Blockade-Induced Immune Response in Multiple Myeloma, *Clin Cancer Res*. 2015 Oct 15; 21(20):4607-18.
51. Badros A, Kocoglu M, Ma N, Rapoport A, Lederer E, Philip S, Lesho P.D.C., Hardy N., Yared J., Goloubeva O., Singh Z. A phase II study of anti PD-1 antibody pembrolizumab, pomalidomide and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) *Blood*. 2015;126:506.

Краткое описание перечня последовательностей.

В настоящий документ посредством ссылки в полном объеме включен перечень последовательностей, озаглавленный "12585.US.PCT_ST25", содержащий SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:5, который включает в себя раскрытые в данном документе последовательности нуклеиновых кислот и/или аминокислотные последовательности. Перечень последовательностей был представлен при этом в текстовом формате ASCII с помощью EFS. Перечень последовательностей впервые был создан 17 июня 2015 г. и имеет размер 6 Кбайт.

Примеры

Пример 1. Способы оценки терапевтического эффекта комбинации антитела к CS1 с помалидомидом в мышинной модели ксенотрансплантата опухолей множественной миеломы OPM2 - исследование № 1 OPM2-15.

Из результатов *in vivo* исследований на мышах было видно, что вводимый внутривенно (IV) элутузаб ингибирует опухолевый рост ксенотрансплантатов миеломы человека (Hsi et al., Clin. Cancer Res., 14:2775-2784 (2008) и Tai et al., Blood, 112:1329-1337 (2008) дозозависимым образом (Tai et al. (2008)). Противоопухолевая активность элутузаба в моделях ксенотрансплантатов может быть повышена путем совместного введения с малыми молекулами, бортезомибом (обратимым ингибитором химотрипсинподобной активности протеасомы 26S в клетках млекопитающих) и леналидомидом (аналог талидомида с иммуномодулирующим, антиангиогенными и противоопухолевыми свойствами) (Balasa et al., Cancer Immunol. Immunother., 64:61-73 (2015)). Помимо леналидомида для лечения ММ был одобрен второй имид под названием помалидомид. Из-за его прямой противоопухолевой активности дексаметазон также применяют для лечения ММ, зачастую в комбинации с другими средствами, в том числе леналидомидом. В этом исследовании оценивали эффективность обработки помалидомидом как в отдельности, так и в комбинации с элутузабом и/или элутузабом и дексаметазоном с использованием ксенотрансплантата OPM2.

Обработка помалидомидом подавляла опухолевый рост дозозависимым образом. Кроме того, комбинация обработки помалидомидом и элутузабом была более эффективной, чем обработка любым из средств в отдельности.

Наконец, тройная комбинация элутузаба, помалидомида и дексаметазона вызывала полные опухолевые регрессии у 8 из 16 обработанных мышей и частичные опухолевые регрессии у 5 из 16 обработанных мышей.

Способы.

Противоопухолевая активность *in vivo*.

Животные: все мыши были получены от Taconic Biosciences (Джермантуан, Нью-Йорк) и их удерживали в безаммиачной среде в определенной беспатогенной колонии. Все процедуры на животных были одобрены Комитетом по содержанию и уходу за животными компании Bristol-Myers Squibb (BMS). Программа по содержанию и уходу за животными в BMS была полностью аккредитована Международной ассоциацией по аттестации и аккредитации содержания лабораторных животных (α LAC).

Животные модели: ксенотрансплантат опухоли человека OPM2 выращивали на мышах линии SCID IcrTac (ICRPrkdcscid). Обработанных животных ежедневно проверяли в отношении связанной с обработкой токсичности/смертности. Каждую группу животных взвешивали до начала обработки (Wt1), а затем снова взвешивали после последней дозы обработки (Wt2). Разница в массе тела (Wt2-Wt1) давала показатель связанной с обработкой токсичности. Для отслеживания токсичности на каждую дату измерения дополнительные значения массы регистрировали.

Ответы опухолей определяли путем измерения опухолей с помощью штангенциркуля два раза в неделю до тех пор, пока опухоли не достигали предопределенного "целевого" размера в 1 г. Значения массы опухолей (мг) оценивались по формуле: масса опухоли=(длина×ширина²)/2.

Конечную точку ответа опухоли выражали в виде гибели опухолевых клеток и ингибирования опухолевого роста. Задержку опухолевого роста определяли как разницу во времени (дней), необходимую для того, чтобы обработанные опухоли (T) достигли предопределенного целевого размера по сравнению с опухолями из контрольной группы (C). С этой целью массу опухоли у группы выражали в виде средней массы опухоли (MTW).

Гибель опухолевых клеток выражали в виде log гибели клеток (LCK), представленной уравнением $LCK = T - C / (3,32 \times TVDT)$, где сначала рассчитывали время удвоения объема опухоли (TVDT) по формуле: TVDT - среднее время (дни) для того, чтобы масса опухоли в контрольной группе достигла целевого размера, - среднее время (дни) для того, чтобы масса опухоли в контрольной группе достигла половины целевого размера. Для оценки ингибирования опухолевого роста ответ опухоли выражали в процентах ингибирования опухолевого роста опухоли (%TGI) и рассчитывали следующим образом: % ингибирования опухолевого роста = $\{1 - [(Tt - To) / (Ct - Co)]\} \times 100$, где Ct - медианный размер опухоли в контрольной группе в конце периода обработки, Co - медианный размер опухоли в контрольной группе в начале периода обработки, Tt - медианный размер опухоли в группе обработки в конце периода обработки и To - средний размер опухоли в группе обработки в начале периода обработки.

Определение противоопухолевой активности зависело от способа лекарственного действия у исследуемого средства в оцениваемой модели опухоли, т.е. цитотоксического и цитостатического действия. Для цитотоксического эффекта значимую активность определяли как достижение задержки опухолевого роста, эквивалентной $>0,5$ LCK или $1,7 \times TVDT$. Для цитостатического действия активность определяли как достижение ингибирования роста $>70\%$ TGI в результате одного удвоения объема опухоли до конца периода обработки.

Подготовка опухолевых клеток.

Клетки OPM2 сначала размораживали 28 июля 2014 г. Клетки предварительно тестировали на случайные средства с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), и был получен отрицательный результат. Клетки поддерживали на RPMI (RPMI; Gibco, кат. № 11875-079), дополненной 10%-ной эмбриональной бычьей сывороткой (FBS; Gibco, кат. № 26140-079). У клеток наблюдали время удвоения, равное 48 ч. Примерно три раза в неделю клетки, содержащиеся в одной колбе T150, разделяли и распределяли на две колбы T150 в разведении 1:2 до тех пор, пока не было получено достаточное количество клеток для имплантации опухоли соответственно 100, 240 и 245 мышам. Клетки собирали при нахождении в логарифмической фазе роста, промывали и ресуспендировали в HBSS для проведения подкожных (SC) инъекций 1×10^7 клеток в бок каждого исследуемого животного.

Имплантация опухоли.

Во время исследования № 1 подкожную инъекцию 0,1 мл клеток OPM2 в количестве 1×10^8 /мл делали 240 мышам иглой 25-го калибра в 0-й день. Опухоли росли до предопределенного интервала размеров, 48-200 мг (опухоли вне диапазона были исключены), и животных равномерно распределяли по различным группам обработки и контрольным группами с $n=8$ на 16-й день. Во время исследования № 2 подкожную инъекцию 0,1 мл OPM2-клеток в количестве 1×10^8 /мл делали 245 мышам иглой 25-го калибра на 0-й день. Опухоли росли до предопределенного интервала размеров, 48-200 мг (опухоли вне диапазона были исключены), и животных равномерно распределяли по различным группам обработки и контрольным группами с $n=8$ на 12-й день.

Подготовка и введение соединения.

Для обоих исследований элутузумаб (ELO, BMS-901608) готовили из 25 мг/мл маточного раствора в фосфатно-солевом буферном растворе (PBS) для внутрибрюшинного введения. Режим дозирования для элутузумаба составлял $2QW \times 5$ или два раза в неделю в течение 5 недель, в общей сложности 10 доз. Дексаметазон (DEX, MJ-006209; Bell Medical, кат. № APP0165-30) готовили из 4 мг/мл маточного раствора в H_2O для внутрибрюшинного введения. Режим дозирования дексаметазона был $QD \times 7$. 10 мг/мл маточный раствор помалидомида (POM, BMT-227758; Selleck Chem, кат. № S1567POM) готовили в 10% DMSO еженедельно и делили на необходимое количество доз каждую неделю. Каждую дозу размораживали и разводили ежедневно в нормальном солевом растворе для перорального введения. Режим дозирования помалидомида был $QD \times 5$, 16, 23 в исследовании № 1, и $QD \times 5$, 12, 19 в исследовании № 2. В частности, на 14-й день (после имплантации опухоли для эксперимента по подбору дозы помалидомида), 16-й день (после имплантации опухоли для первого исследования комбинации элутузумаба/помалидомида/дексаметазона, OPM2-15) или 12-й день (после имплантации опухоли для второго исследования элутузумаба/помалидомида/дексаметазона, OPM2-16) каждое животное обрабатывали, как описано в данном документе. Обработка каждого животного зависела от индивидуальной массы тела, а объем всех вводимых соединений составлял 0,01 мл/г мышей. Дозирование прекращали, если опухоли достигали целевого размера до завершения режима дозирования.

Окончание исследования.

Исследование в группах обработки заканчивали, когда медианная масса опухоли достигала целевого размера 1 г для двух последовательных измерений. Если медианная масса опухоли никогда не достигала целевого размера, исследование в группе обработки заканчивали, когда оставшиеся животные имели приостановившееся изменение опухоли в течение периода >10 TVDT.

Статистический анализ.

Статистическую значимость определяли с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни, GraphPad Prism версии 4.00 для Windows (GraphPad Software, Сан-Диего, Калифорния).

Результаты.

Для оценки эффекта обработки помалидомидом на рост ксенотрансплантата OPM2 мышей со SCID с развившимися опухолями обрабатывали перорально помалидомидом дозами 0,5, 5 и 50 мг/кг. Из данных на фиг. 1 и в табл. 1 видно, что обработка помалидомидом ингибировала опухолевый рост дозозависимым образом. Значения TGI 45, 63,1 и 87,1% наблюдали соответственно для дозы 0,5 мг/кг, дозы 5 мг/кг и дозы 50 мг/кг (табл. 1). Исходя из этого эксперимента, выбирали субоптимальную дозу 5 мг/кг в качестве дозы для применения в исследованиях с комбинированной терапией (исследование № 1, OPM2-15, и исследование № 2, OPM2-16).

Таблица 1

Подбор эффективной дозы помалидомида для ксенотрансплантата OPM2

Группа обработки	Доза (мг/кг, QD×5; 14,21)	Медиана дней до целевого размера	TGI ^a	LCK ^b	CR ^c	PR ^d	% изменения веса
1	Группа без обработки	23	н.о.	н.о.	0/8	0/8	4,7
2	50	33	87,1	1,0 ^e	0/8	1/8	4,7
3	5	29	63,1	0,59 ^f	0/8	0/8	3,2
4	0,5	25	45	0,19 ^g	0/8	0/8	9,3

Источник: ELN⁶;^a - ингибирование опухолевого роста;^b - логарифм гибели клеток;^c - полная регрессия;^d - частичная регрессия;^e - P-значение по сравнению с группой без обработки: 0,0003;^f - P-значение по сравнению с группой без обработки: 0,0006;^g - P-значение по сравнению с группой без обработки: 0,0022.

В следующем комплексе исследований (исследование № 1, OPM2-15) оценивали влияние разновидностей комбинированного лечения элутузумабом, помалидомидом и дексаметазоном на опухолевый рост. Мышей со SCID с развившимися опухолями ксенотрансплантата OPM2 либо оставляли без обработки, либо обрабатывали элутузумабом в отдельности, либо обрабатывали помалидомидом в отдельности, либо обрабатывали дексаметазоном в отдельности, либо обрабатывали элутузумабом совместно с помалидомидом, либо обрабатывали элутузумабом совместно с дексаметазоном, либо обрабатывали помалидомидом совместно с дексаметазоном, либо обрабатывали элутузумабом совместно с помалидомидом и с дексаметазоном. Из данных на фиг. 2 видны кривые опухолевого роста для всех групп в исследовании № 1 (OPM2-15), представленные как среднее значение+/-среднее квадратичное отклонение, а данные на фиг. 3 представляют собой измеренные объемы опухолей у всех отдельных животных в каждой группе обработки в ходе исследования № 1. По сравнению с необработанными мышами обработка элутузумабом, помалидомидом или дексаметазоном в качестве монотерапии имела соответственно значения TGI 70,3, 52 и 50,4% (табл. 2). Для комбинации помалидомида и элутузумаба наблюдали лучшую эффективность, чем для любого из этих средств в отдельности (TGI=89,6%, табл. 2). Кроме того, для комбинации помалидомида и дексаметазона также наблюдали лучшую эффективность, чем для любого из этих средств в отдельности (TGI=99,2%, табл. 2). Тройная комбинация элутузумаба, помалидомида и дексаметазона вызывала полные опухолевые регрессии у 2 из 8 обработанных мышей и частичные опухолевые регрессии у 5 из 8 обработанных мышей (табл. 2).

Таблица 2

Эффективность элутузумаба в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном (исследование № 1, OPM2-15)

Группа обработки	Доза (мг/кг)	Медиана дней до целевого размера	TGI	LCK	CR	PR	% изменения веса	Максимальный % потерн веса ^a
Группа без обработки	н.о.	25,9	н.о.	н.о.	0/8	0/8	1,3	н.о.
Элутузумаб (ELO)	0,5 ^b	35,0	70,3	0,61	0/8	0/8	2,3	-2,2
Помалидомид (POM)	5 ^c	29,8	52	0,26	0/8	0/8	-1,1	-1,1
Дексаметазон (DEX)	5 ^d	28,0	50,4	0,14	0/8	0/8	-4,0	-5,7
ELO + POM	0,5+5	42,8	89,6	1,14 ^e	0/8	2/8	-1,5	-6,7
ELO + DEX	0,5+5	37,0	78,5	0,74 ^f	0/8	0/8	4,6	-4,3
POM + DEX	5+5	40,5	99,2	0,98	0/8	1/8	-8,0	-8,0
ELO + POM + DEX	0,5+5+5	>100 ^g	106,7	>4,97 ^h	2/8	5/8	2,7	-7,2

Источник: ELN⁷;^a - максимальная потеря веса, зафиксированная для группы лечения в любой момент времени в течение исследования;^b - режим дозирования элутузумаба составляет 2QW×5; 16, два раза в неделю в течение 5 недель в общем количестве 10 доз;

- ^c - режим дозирования дексаметазона составляет QD×7; 16;
^d - режим дозирования помалидомида составляет QD×5; 16, 23;
^e - Р-значения: 0,0207 в случае ELO+POM по сравнению с ELO и 0,03823 в случае ELO+POM по сравнению с POM;
^f - Р-значения: 0,5969 в случае ELO+DEX по сравнению с ELO и 0,0104 в случае ELO+DEX по сравнению с DEX;
^g - исследование завершилось на 100-й день, при этом лишь 3/8 опухолей достигли целевого размера;
^h - Р-значения: 0,0002 в случае ELO+POM+DEX по сравнению с POM+DEX.

Пример 2. Способы оценки терапевтического эффекта комбинации антитела к CS1 с помалидомидом в мышинной модели ксенотрансплантата опухолей множественной миеломы OPM2 - исследование № 2 OPM2-16.

Были повторно получены синергические результаты, наблюдаемые в исследовании № 1 OPM2-15, которое описано в примере 1. Материалы и способы, которые применяли в этом комплексе экспериментов, были идентичны материалам и способам, описанным в примере 1, если не указано иное.

Результаты.

Из данных, представленных на фиг. 4А-В, видны кривые опухолевого роста для всех групп в исследовании № 2 (OPM2-16), представленные как среднее значение+/-среднее квадратичное отклонение, а данные на фиг. 5А-Н представляют собой измеренные объемы опухолей у всех отдельных животных в каждой группе обработки в ходе исследования № 2. В данном исследовании (OPM2-16) при сравнении с необработанными мышами обработка элутузумабом, помалидомидом или дексаметазоном в качестве монотерапии имела соответственно значения TGI 57,7, 41,4 и 62,8% (табл. 3). Для комбинации помалидомида и элутузумаба наблюдали лучшую эффективность, чем для любого из этих средств в отдельности (TGI=72,5%, табл. 3). Кроме того, для комбинации помалидомида и дексаметазона также наблюдали лучшую эффективность, чем для любого из этих средств в отдельности (TGI=88,3%, табл. 3). Важно отметить, что тройная комбинация элутузумаба, помалидомида и дексаметазона вызывала полные опухолевые регрессии у 6 из 8 обработанных мышей (табл. 3).

Во всех исследованиях обработки оказались хорошо переносимыми, без значимых изменений массы тела (табл. 1-3) или явных наблюдаемых признаков клинической токсичности, что свидетельствовало о том, что комбинации были безопасными.

Таблица 3

Эффективность элутузумаба в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном на ксенотрансплантате OPM2 (исследование № 2 OPM2-16)

Группа обработки	Доза (мг/кг)	Медиана дней до целевого размера	TGI	LCK	CR	PR	% изменения веса	Максимальный % потери веса ^a
Группа без обработки	н.о.	19,1	н.о.	н.о.	0/8	0/8	15,0	н.о.
Элутузумаб (ELO)	0,5 ^b	24,0	57,7	0,47	0/8	0/8	7,1	н.о.
Помалидомид (POM)	5 ^c	22,5	41,4	0,33	0/8	0/8	6,5	-1,1
Дексаметазон (DEX)	5 ^d	25,7	62,8	0,63	0/8	0/8	-9,0	-9,0
ELO + POM	0,5+5	28,4	72,5	0,88 ^e	0/8	0/8	2,7	-2,8
ELO + DEX	0,5+5	31,0	72,4	1,13 ^f	0/8	0/8	8,0	-10,5
POM + DEX	5+5	34,4	88,3	1,47	0/8	0/8	1,9	-9,4
ELO + POM + DEX	0,5+5+5	>75 ^g	105,4	>5,3 ^h	6/8	0/8	4,6	-10,1

Источник: ELN⁸.

^a - обозначает максимальную потерю веса, зафиксированную для группы лечения в любой момент времени в течение исследования;

^b - режим дозирования элутузумаба составляет 2QW×5; 16, два раза в неделю в течение 5 недель в общем количестве 10 доз;

^c - режим дозирования помалидомида составляет QD×5; 12, 19;

^d - режим дозирования дексаметазона составляет QD×7; 12;

^e - Р-значения: 0,0404 в случае ELO+POM по сравнению с ELO и 0,0047 в случае ELO+POM по сравнению с POM;

^f - Р-значения: 0,0258 в случае ELO+DEX по сравнению с ELO и 0,0379 в случае ELO+DEX по сравнению с DEX;

^g - исследование завершилось на 75-й день, при этом лишь 2/8 опухолей достигли целевого размера;

^h - Р-значения: 0,0002 в случае ELO+POM+DEX по сравнению с POM+DEX.

Заключение.

Обработка несущих ксенотрансплантаты OPM2 мышей со SCID элутузумабом в количестве 0,5 мг/кг или помалидомидом в количестве 5 мг/кг в качестве монотерапии ингибировала опухолевый рост, однако комбинация обработки элутузумабом и помалидомидом ингибировала опухолевый рост лучше, чем любая из монотерапий в отдельности. Обработка дексаметазоном в количестве 5 мг/кг практически не влияла на опухолевый рост, но комбинация обработки дексаметазоном и помалидомидом ингибировала опухолевый рост лучше, чем любая из монотерапий в отдельности. Тем не менее, лишь тройная комбинация (элутузумаба совместно с помалидомидом и с дексаметазоном) была синергетической и приводила к частичной или полной опухолевой регрессии. Все разновидности обработки оказались хорошо переносимыми, без значимых изменений массы тела или явных наблюдаемых признаков клинической токсичности, что свидетельствовало о том, что комбинации были безопасными, по меньшей мере, на внешнем уровне.

Пример 3. Рандомизированное открытое исследование 2-й фазы, направленное на изучение комбинации помалидомида/дексаметазона с элутузумабом или без него при рецидивной и рефрактерной множественной миеломе.

Гипотеза исследования.

Добавление элутузумаба к помалидомиду и дексаметазону (исследуемая комбинированная терапия) увеличивало выживаемость без прогрессирования (PFS) у субъектов с рецидивной и рефрактерной множественной миеломой.

Цели.

Основная цель заключалась в сравнении выживаемости без прогрессирования (PFS) между ветками лечения.

Вторичная цель заключалась в сравнении частоты объективного ответа между ветками лечения, а также в сравнении общей выживаемости между ветками лечения.

Дополнительные исследовательские цели заключались в оценке следующего: безопасности и переносимости исследуемой комбинированной терапии; времени до ответа и продолжительности ответа; фармакокинетики и иммуногенности элутузумаба в присутствии помалидомида и дексаметазона; взаимосвязи между изменениями растворимого SLAMF7 (sSLAMF7) от исходного уровня и ответом; взаимосвязи между результатами измерениями на исходном уровне sSLAMF7 и PFS; изменений от исходного уровня экспрессии SLAMF7 на MM клетках и NK-клетках во время прогрессирования; взаимосвязи между исходными уровнями экспрессии SLAMF7 на MM клетках и NK-клетках и ответом на лечение; взаимосвязи между циркулирующими клетками множественной миеломы (CMMC) на исходном уровне и во время терапии; связи между цитогенетическим риском и ответом; взаимосвязи между М-белком и статусом минимальной остаточной болезни (MRD); и основанных на опросе пациентов результатов по связанным с заболеваниями симптомами с помощью MDASI-MM и EQ-5D.

Схема и длительность исследования.

Настоящее исследование представляло собой многоцентровое открытое рандомизированное исследование 2-й фазы, разработанное для оценки клинической пользы исследуемой комбинированной терапии элутузумабом, помалидомидом и дексаметазоном (E-Pd, ветка элутузумаба) по сравнению с помалидомидом и дексаметазоном (Pd, контрольная ветка) у пациентов с рецидивной и рефрактерной множественной миеломой (ггММ).

Субъектов рандомизировали 1:1 для получения либо помалидомида/дексаметазона (Pd), либо элутузумаба/помалидомида/дексаметазона (E-Pd). Рандомизацию стратифицировали по (i) количеству курсов предшествующей терапии (2-3 относительно <4) и (ii) стадии ISS на входе в исследование (I-II относительно III).

Дозирование.

Выбор дозы 10 и 20 мг/кг элутузумаба для этого исследования исходил из данных, полученных в ходе исследования 1-й и 2-й фазы, которые были проведены с целью оценки фармакокинетики (ПК), безопасности и предварительной эффективности элутузумаба. Ежедневное дозирование в 1-х 2 циклах служило в качестве нагрузочной дозы для достижения и превышения целевых уровней, спрогнозированных на доклинических моделях.

Результаты основанного на моделировании анализа ПК свидетельствовали, что концентрации элутузумаба в сыворотке у большинства (>90%) пациентов, которых лечили дозами 10 и 20 мг/кг, были выше целевых уровней, спрогнозированных на доклинических моделях. Аналогичным образом, моделирование на моделях свидетельствовало, что средние остаточные концентрации поддерживались выше целевых уровней, полученных на доклинических моделях, с ежемесячным дозированием элутузумаба 20 мг/кг. После дозирования элутузумаба в количестве 10 и 20 мг/кг в сочетании с леналидомидом наблюдаемые установившиеся значения C_{min} устойчиво оставались выше 70 мкг/мл, минимальных эффективных остаточных концентраций (Lonial et. al., J Clin Oncol. 30(16): 1953-1959. (2012)). Дозирование элутузумаба также приводило к полному насыщению SLAMF7 на плазматических клетках в костном мозге в дозах ≤ 10 мг/кг (см. фиг. 7). С учетом отсутствия различий в эффективности, безопасности, ПК и насыщении SLAMF7 между 10 и 20 мг/кг для повышения удобства пациентам и улучшения соблюдения ре-

жима терапии была выбрана доза 10 мг/кг раз в неделю в течение первых 2 циклов, после этого ежемесячная доза 20 мг/кг.

Схема для этого исследования представлена на фиг. 6. Вкратце, обзор веток, доз, способа введения и продолжительности лечения имеет следующий вид:

Контрольная ветка.

Помалидомид: 4 мг перорально, QD, 1-й-21-й дни каждого цикла.

Дексаметазон:

субъекты возрастом ≥ 75 лет: 40 мг перорально, 1-й, 8-й, 15-й и 22-й дни каждого цикла;

субъекты возрастом ≥ 75 лет: 20 мг перорально, 1-й, 8-й, 15-й и 22-й дни каждого цикла.

Ветка элутузумаба.

Элутузумаб:

1-й-2-й циклы: 10 мг/кг внутривенно, 1-й, 8-й, 15-й и 22-й дни каждого цикла;

3-й цикл и далее: 20 мг/кг внутривенно, 1-й день каждого цикла.

Помалидомид: 4 мг перорально, QD, 1-й-21-й дни каждого цикла.

Дексаметазон: 1-й, 8-й, 15-й и 22-й дни каждого цикла.

Субъекты возрастом ≥ 75 лет: недели с дозированием элутузумабом: 28 мг перорально+8 мг внутривенно и 40 мг перорально на неделях без дозирования элутузумабом.

Субъекты возрастом > 75 лет: недели с дозированием элутузумабом: 8 мг перорально+8 мг внутривенно и 20 мг перорально на неделях без дозирования элутузумабом.

Цикл определяли как 28 дней. Лечение исследуемым препаратом продолжали до начала прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности (неблагоприятного явления, связанного с исследуемым препаратом) или пока субъект не начинал соответствовать другим критериям прекращения приема исследуемого лекарственного средства.

Исследуемая выборка.

Для субъектов, которым ставили диагноз рецидивной или рефрактерной множественной миеломы, было характерно следующее: (i) должны были получать ≤ 2 предшествующих линий терапии (см. приложение 1), которые должны были включать по меньшей мере 2 последовательных цикла с леналидомидом и ингибитором протеосом отдельно или в комбинации; (ii) имели подтвержденную рефрактерную или рецидивную (R/R) множественную миелому; (iii) были невосприимчивыми (прогрессирование на 60-й день или в течение 60 дней лечения) к своему последнему лечению; и (iv) субъекты не должны были испытывать эффект от лечения ингибитором протеосом и леналидомидом в одном из следующих вариантов:

а) "невосприимчивые" к ингибитору протеосом и леналидомиду и к своему последнему лечению;

б) "испытывающие рецидивы и невосприимчивые", т.е. пациенты достигали, по меньшей мере, частичный ответ на предыдущее лечение ингибитором протеосом или леналидомидом, но у них отмечали прогрессирование в течение 6 месяцев, и они были невосприимчивыми к последнему лечению.

Оценки исследования.

Оценку опухолевого ответа по модифицированному критерию IMWG (см. табл. 4 ниже) осуществляли во время испытания с учетом всех рандомизированных субъектов. В основе первичной конечной точки PFS лежала оценка исследователя.

Таблица 4

Определения ответа и критерии прогрессирования
(модифицированные на основе IMWG)

Подкатегория ответа	Критерии ответа ^a
Строгий полный ответ (sCR)	CR, определенный ниже, наряду со следующим: нормальное отношение FLC ^b и отсутствие клональных клеток ^c в костном мозге при иммунохимическом или иммунофлуоресцентном анализе.
Полный ответ (sCR) ^b	Отрицательная иммунофиксация сыворотки и

	мочи, исчезновение любых плазмочитом мягких тканей и <5% плазматических клеток в костном мозге.
Очень хороший частичный ответ (VGPR) ^b	М-белок, выявляемый в сыворотке и моче при иммунофиксации, но не при электрофорезе, или ≥90% снижение уровня М-белка в сыворотке наряду с уровнем М-белка в моче <100 мг за 24 часа.
Частичный ответ (PR)	≥50% снижение уровня М-белка в сыворотке и снижение уровня М-белка в моче за 24 часа на ≥90% или до <200 мг за 24 часа. Если М-белок в сыворотке и моче не определяется, то требуется ≥50% уменьшение разницы между уровнями включенных и невключенных FLC вместо критериев для М-белка. Помимо вышеупомянутых критериев, в случае наличия на исходном уровне, также требуется ≥50% снижение размера плазмочитом мягких тканей.
Незначительный (минимальный) ответ (MR)	25-49% снижение уровня М-белка в сыворотке и снижение М-белка в моче за 24 часа на 50-89%, что по-прежнему превышает 200 мг за 24 часа. Помимо этого, в случае наличия на исходном уровне, также требуется 25-49% снижение размера плазмочитом мягких тканей. Увеличение размера или числа литических поражений костей (развития компрессионного перелома не исключает ответ) отсутствует.
Стабильное заболевание (SD)	Не соответствует критериям CR, VGPR, PR, MR, или наблюдается прогрессирование.
Прогрессирование заболевания	Характерно любое из следующего: - повышение на 25% от значения наименьшего ответа любого одного или нескольких из следующего: - М-компонента в сыворотке (абсолютное повышение должно быть ≥0,5 г/дл)^d и/или - М-компонента в моче (абсолютное повышение должно быть ≥200 мг за 24
	часа)^d и/или - лишь у пациентов без определяемых уровней М-белка в сыворотке и моче: разницы между уровнями включенных и невключенных FLC (абсолютное повышение должно быть >10 мг/дл); - процента плазматических клеток в костном мозге (абсолютный % должен быть ≥10%); - явное развитие новых поражений костей или плазмочитом мягких тканей или явное увеличение размера существующих поражений костей или плазмочитом мягких тканей; - развитие гиперкальциемии (скорректированный уровень кальция в сыворотке >11,5 мг/100 мл), которая связана исключительно с нарушением пролиферации плазматических клеток.

^a - для всех категорий ответов требуется 2 последовательные оценки, выполненные в любое время до начала любой новой терапии; для всех категорий также требуется отсутствие известных симптомов прогрессирования или новых поражений костей в случае проведения

рентгенографических исследований. Рентгенографические исследования не требуются для удовлетворения этих требований ответа. Отсутствует необходимость в подтверждении оценок костного мозга;
^b - обратите внимание на разъяснение критериев IMWG при кодировании CR и VGPR у пациентов, у которых единственным определяемым симптомом заболевания являются уровни FLC в сыворотке: CR у таких пациентов определяется как нормальное отношение FLC, составляющее 0,26-1,65, в дополнение к критериям CR, приведенным выше. VGPR у таких пациентов определяется как >90% снижение разницы между уровнями включенных и невключенных FLC;

^c - наличие или отсутствие клональных клеток основано на отношении κ/λ . Для отклоняющегося от нормы отношения, определяемого с помощью иммуногистохимических и/или иммунофлуоресцентных анализов, требуется как минимум 100 плазматических клеток для анализа. Отклоняющееся от нормы отношение, отражающее наличие аномального клона, составляет $\kappa/\lambda > 4:1$ или $< 1:2$;

^d - в случае прогрессирования заболевания повышение уровня М-компонента ≥ 1 г/дл является достаточным для определения прогрессирования, если начальный уровень М-компонента составляет ≥ 5 г/дл.

Статистические аспекты.

Размер выборки.

Первичной целью исследования было сравнение выживаемости без прогрессирования между ветками лечения у всех рандомизированных субъектов. Число явлений и мощность настоящего исследования рассчитывали с учетом экспоненциального распределения PFS в каждой ветке.

Для исследования требовалось по меньшей мере 71 PFS явлений (прогрессирования или смерти) при использовании двустороннего с групповой ошибкой стратифицированного логарифмического рангового критерия при уровне $\alpha=0,2$, чтобы показать статистически значимую разницу в PFS между ветками лечения с 85% мощностью, при истинном отношении рисков экспериментальной ветки к контрольной ветке 0,57. Это приравнивали к наблюдению улучшения медианной PFS, начиная с 4 месяцев в ветке Pd до медианной PFS в 7 месяцев в ветке E-Pd. Всего рандомизировали 105 субъектов.

С учетом гибели примерно 10% субъектов до анализа данных о первичных конечных точках при последующем наблюдении в исследовании рандомизировали дополнительных 9 субъектов. Оценивали, что потребуется примерно 9 месяцев для полного набора 114 субъектов (с учетом фиксированной скорости набора 13 субъектов в месяц).

Частота объективного ответа (ORR) представляла собой вторичную конечную точку в настоящем исследовании. Анализ частоты ответа проводили с учетом всех рандомизированных субъектов. При размере выборки, составлявшей 114 субъектов, наблюдали по меньшей мере 90% мощности для выявления 23% улучшения частоты ответа (до 58%) при использовании двустороннего критерия с уровнем 0,2 в ветке E-Pd по сравнению с частотой ответа 35% в ветке Pd.

Общая выживаемость (OS) представляла собой вторичную цель для настоящего исследования. Анализ OS проводили с учетом всех рандомизированных субъектов. Конечный анализ OS проводили после регистрации 78 смертей среди 114 субъектов. Предположительно, это происходило через 18 месяцев (1,5 года) с момента конечного анализа PFS. С учетом 78 явлений исследование характеризовалось 75%-ной мощностью с помощью двустороннего стратифицированного логарифмического рангового критерия при уровне $\alpha=0,2$, чтобы показать статистически значимую разницу при истинном отношении рисков 0,64. Это приравнивали к наблюдению 56% улучшения медианной OS, т.е. 19,8 месяцев в ветке E-Pd сравнивали с медианной OS в ветке Pd, составляющей 12,7 месяцев.

Программу East версии 5.4 использовали для расчета размера/мощности выборки.

Внутривенная инфузия элутузумаба.

При введении элутузумаба могли наблюдать реакции на инфузию. Реакции на инфузию описывали у примерно 10% пациентов, которых лечили элутузумабом, леналидомидом и дексаметазоном в исследовании CA204004, и у 7% пациентов, которых лечили элутузумабом, бортезомибом и дексаметазоном в исследовании CA204009. Во всех отчетах реакции на инфузию соответствовали ≥ 3 -й степени. Реакции на инфузии 3-й степени возникали у 1% пациентов в исследовании CA204004 и отсутствовали у пациентов в исследовании CA204009. В наиболее распространенные симптомы реакции на инфузию входили лихорадка, озноб и гипертензия. В исследовании CA204004 5% пациентов требовалось введение элутузумаба вследствие реакции на инфузию в течение медианного времени 25 мин, а 1% пациентов досрочно выбывал из исследования вследствие реакций на инфузию. В исследовании CA204009 20% пациентов требовалось введение элутузумаба в течение медианного времени 40 мин, а досрочного выбывания из исследования вследствие реакций на инфузию не наблюдали. Из пациентов, которые испытывали реакцию на инфузию, 70% (23/33) в исследовании CA204004 и 80% (4/5) в исследовании CA204009 отмечали ее во время первой дозы.

Премедикацию, состоящую из дексаметазона, H1-блокатора, H2-блокатора и ацетаминофена, должны были вводить до инфузии элутузумаба.

Скорость инфузии элутузумаба.

Максимальную скорость инфузии 2 мл/мин изначально исследовали в 1-й и 2-й фазе клинических испытаний элутузумаба. Однако в части 2-й фазы исследований CA204003 (1703) и CA204009 обеспечивали повышение скорости инфузии у субъектов без реакций на инфузию в течение как минимум 4 циклов исследуемого препарата при 2 мл/мин. Скорости инфузии повышали на 1 мл/мин на цикл, до 5 мл/мин включительно.

Предварительные данные о безопасности скорости инфузии 5 мл/мин были основаны на анализе субъектов, которым повышали скорость инфузии элутузумаба до 5 мл/мин в исследованиях CA204003 (1703) и CA204009. В части 2-й фазы исследования CA204003 (1703) 33% всех исследуемых инфузий вводили при скорости 5 мл/мин и 42,5% субъектов их получали. У субъектов, которым назначали инфузии со скоростью ≥ 2 мл/мин, наблюдали 7 реакций на инфузию 1-й-2-й степени и 1 реакцию на инфузию 3-й-4-й степени. У тех субъектов, которые получали инфузии элутузумаба со скоростью ≥ 2 мл/мин, наблюдали 1 реакцию на инфузию 1-й-2-й степени (тошноту) и не наблюдали реакций на инфузию 3-й-4-й степени. В рандомизированной 2-й фазе исследования CA204009 27% всех субъектов получали инфузии в исследовательской ветке при скорости 5 мл/мин и 9% всех инфузий происходили при этой скорости. В случае субъектов, у которых скорости инфузии составляли >2 мл/мин, реакций на инфузию любого типа не наблюдали.

Предварительные данные были доступны для текущего исследования CA204112 с введением элутузумаба в течение <1 часа (5 мл/мин) в комбинации с леналидомидом/дексаметазоном при впервые выявляемой и рецидивной/рефрактерной миеломе. В настоящем исследовании скорость инфузии повышали до 5 мл/мин при третьей дозе элутузумаба. На основе стратегии повышения дозы 67 из 69 субъектов достигли максимальной скорости инфузии 5 мл/мин, которая приходилась на $>80\%$ инфузий (621 из 764 инфузий), при этом повышение частоты реакций на инфузию не наблюдали.

Аналогичный подход с применением повышения скорости инфузии применяли в случае субъектов, которые не испытывали реакций на инфузию ≤ 2 -й степени при предварительных инфузиях элутузумаба. Максимальная скорость инфузии составляла 5 мл/мин.

Целесообразность применения помалидомида.

В предыдущих клинических исследованиях показали безопасность комбинирования элутузумаба с двумя другими иммуномодулирующими средствами (IMiD), аналогичными помалидомиду. В исследованиях 1-й, 2-й и 3-й фазы показали, что комбинирование элутузумаба с талидомидом и леналидомидом было безопасным.

Нежелательные явления в этих исследованиях были аналогичны результатам ретроспективных исследований либо талидомида, либо леналидомида отдельно, за исключением реакций на инфузию, вызываемых элутузумабом, которые ослабляли с помощью режима премедикации. Поскольку леналидомид и помалидомид входили в один класс лекарственных препаратов и характеризовались аналогичным профилем безопасности и фармакокинетическим профилем, ожидали, что элутузумаб будет характеризоваться аналогичным профилем безопасности, что и комбинации леналидомида и элутузумаба. Помалидомид представлял собой лечебное средство, одобренное для выборки, выбранной для настоящего клинического испытания.

Помалидомид в комбинации с дексаметазоном оценивали в 1-й/2-й фазе исследования (Richardson et al., *Blood*, 121(11):1961-1967 (2013)).

38 субъектов с рецидивной и рефрактерной ММ включали в часть 1-й фазы, в которой оценивали четыре дозы помалидомида (2, 3, 4, 5 мг), вводимых ежедневно с 1-го по 21-й дни каждого 28-дневного цикла с возможностью добавления дексаметазона в дозе 40 мг/неделя через 4 цикла в случае отсутствия ответа или прогрессирования заболевания. Медианный возраст составил 67 лет в случае субъектов, имеющих медиану из 6 предыдущих режимов ММ, которые включали леналидомид и бортезомиб. Наблюдали 4 DLT (нейтропения 4-й степени) при введении 5 мг, в связи с чем доза MTD и 2-й фазы составляла 4 мг/день. Наиболее распространенными возникшими на фоне лечения АЕ 3-й/4-й степени были нейтропения (53%), анемия (21%), тромбоцитопения (18%) и усталость (16%). Среди 38 включенных в исследование субъектов (в том числе 22 субъектов, которым добавляли дексаметазон) 42% достигали $\leq$ MR или выше, 21% достигали $\leq$ PR и 3% достигали CR. Несмотря на то, что в настоящем исследовании предполагали, что более высокие частоты возникали у субъектов, получавших более высокую дозу помалидомида (Richardson et al., *Blood*, 123(12): 1826-1832 (2014)), в другом исследовании показали сопоставимые частоты ответов, продолжительность ответов и общую токсичность между помалидомидом в дозах 2 или 4 мг в день (в течение 28/28 дней) совместно с 40 мг дексаметазона еженедельно у пациентов, которые не отвечали на леналидомид и бортезомиб (Lacy et al., *Blood*, 118(11):2970-2975 (2011)). В недавнем последующем наблюдении показали, что субъекты, которых лечили помалидомидом в дозе 2 мг/день и 4 мг/день, достигали ORR ($\leq$ PR) в 29% и 35% случаев у субъектов, принимавших 4 мг/день, медианная продолжительность ответа составляла 14,1 и 14,5 месяцев, а медианная PFS - 5,5 и 6,9 месяцев соответственно (Lacy et al., *ASH Abstract* 4780 (2014)).

Влияние помалидомида наблюдали у пациентов с почечной недостаточностью. В единственной ветке STRATUS, открытого испытания 3b фазы помалидомида и низкодозированного DEX у рецидивных/рефрактерных пациентов с ММ с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <60 мл/мин) или без почечной недостаточности (клиренс креатинина >60 мл/мин) наблюдали сопоставимый ORR (33% для обеих групп), медианную PFS (3,7 и 4,7 месяца), продолжительность ответа (6,7 и 8,4 месяцев) и переносимость в обеих группах (Weisel et al., *Abstract*, European Hematology Association, P286 (June 2015)). Analysis of Patients with Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma and Renal Impairment

Treated with Pomalidomide + Low-Dose Dexamethasone in the Phase 3b STRATUS Trial (MM-010) ((Weisel et al., Abstract, European Hematology Association, P286 (June 2015)).

FDA США выдало ускоренное одобрение на применение помалидомида на основании 2-й фазы исследования (MM-002), в котором рандомизировали субъектов с рецидивным и рефрактерным заболеванием после по меньшей мере 2 предыдущих режимов, включающих леналидомид и бортезомиб, у которых наблюдали прогрессирование в течение 60 дней после последней терапии, для получения либо помалидомида отдельно (4 мг/день в 1-й-21-й дни 28-дневного цикла; n=108) либо в комбинации с 40 мг/неделя дексаметазона (n=113) (Richardson et al., Blood, 123(12):1826-1832 (2014)). Субъекты в обеих ветках были сопоставимо невосприимчивыми к леналидомиду (~79%), бортезомибу (~71%) или обеим (~62%) и 95% проходили >2 предыдущих режимов терапии. При медианном последующем наблюдении, составляющем 14,2 месяца, медианная PFS составляла 4,2 и 2,7 месяцев (HR=0,68, P=0,003), ORR ($\leq$ PR) составляла 33 и 18% (P=0,013), медианная продолжительность ответа составляла 8,3 и 10,7 месяцев, и медианная OS составляла 16,5 и 13,6 месяцев соответственно для ветки помалидомид+дексаметазон по сравнению с веткой помалидомида отдельно. Наиболее распространенными гематологическими АЕ 3-й/4-й степени были нейтропения (41 и 48%), анемия (22 и 24%) и тромбоцитопения (19 и 22%). Наиболее распространенным негематологическим АЕ была пневмония (22 и 15%) и усталость (14 и 11%) в ветке помалидомид+дексаметазон по сравнению с веткой помалидомида отдельно соответственно. Частота фебрильной нейтропии была низкой (3 и 5%), как и частота DVT (2 и 3%). Явлений периферической нейропатии 3-й или 4-й степени не наблюдали.

EMA выдало одобрение на применение помалидомида в Европе на основании 3-й фазы исследования (испытание MM-003/NIMBUS), в котором оценивали комбинацию помалидомида с низкодозированным дексаметазоном по сравнению с высокодозированным дексаметазоном у субъектов с рецидивной и рефрактерной MM. В общей сложности 455 пациентов случайным образом распределяли в соотношении 2:1 для получения помалидомида совместно с низкодозированным дексаметазоном (N=302) или высокодозированным дексаметазоном (N=153).

Помалидомид вводили в дозе 4 мг перорально в 1-й-21-й дни каждого 28-дневного цикла и дексаметазон вводили в низкой дозе 40 мг/день в 1-й, 8-й, 15-й и 22-й дни или в высокой дозе 40 мг/день в 1-й-4-й, 9-й-12-й и 17-й-20-й дни. Лечение продолжали до прогрессирования заболевания или недопустимой токсичности. Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования (PFS). Медианная PFS при применении помалидомида совместно с низкодозированным дексаметазоном составляла 4,0 месяца (95% CI 3,6-4,7) и 1,9 месяцев (1,9-2,2) при применении высокодозированного дексаметазона (HR 0,48 [95% CI 0,39-0,60]; p<0,0001). Медианная OS также была значимо дольше (12,7 месяцев [95% CI 10,4-15,5] и 8,1 месяцев [6,9-10,8]; HR 0,74 [0,56-0,97]; p=0,0285). Частота объективного ответа после медианного последующего наблюдения, составляющего 10,0 месяцев, составляла 31% в группе помалидомида совместно с низкодозированным дексаметазоном и 10% в группе высокодозированного дексаметазона (отношение шансов [OR] 4,22 [2,35-7,58]; p<0,0001).

В ветках помалидомида совместно с низкодозированным дексаметазоном и высокодозированным дексаметазоном соответственно наиболее распространенными гематологическими нежелательными явлениями 3-й-4-й степени были нейтропения (48 и 16%), анемия (33 и 37%) и тромбоцитопения (22 и 26%). Наиболее распространенными негематологическими нежелательными явлениями 3-й-4-й степени были пневмония (13 и 8%), боль в костях (7 и 5%) и усталость (5 и 6%).

Планируемая доза помалидомида в настоящем исследовании составляла 4 мг перорально в 1-й-21-й дни каждого 28-дневного цикла в комбинации с низкодозированным дексаметазоном (40 мг/день в 1-й, 8-й, 15-й и 22-й дни, перорально), что являлось одобренной дозой и схемой лечения в этой выборке.

Конечные точки.

Первичная конечная точка.

PFS определяли как время, в месяцах от рандомизации до даты первого зафиксированного прогрессирования опухоли или смерти в результате любой причины. Клиническое ухудшение не рассматривали в качестве прогрессирования. Субъекта, у которого не наблюдали прогрессирования или смерти, цензурировали по дате последней оценки опухоли. Субъекта, у которого отсутствовали какие-либо оценки опухоли после исходного уровня и у которого не наблюдали смерти, цензурировали по дате, при которой проводили рандомизацию.

Вторичная конечная точка.

Вторичные конечные точки включали (i) частоту объективного ответа, которую определяли как часть рандомизированных субъектов, которые достигали наилучшего ответа из частичного ответа (PR) или лучше с помощью критериев в табл. 4, согласно оценке исследователя; и (ii) общую выживаемость, которую определяли как время от рандомизации до даты смерти в результате любой причины. При отсутствии смерти субъекта время выживания цензурировали по дате последнего контакта ("последняя известная дата субъекта живым"). Субъекта цензурировали по дате рандомизации в случае рандомизации, но без последующего наблюдения.

Статистический анализ.

Промежуточный анализ

Данные эффективности, включающие частоту ответа и PFS, рассматривали во время промежуточного анализа.

Конечный анализ.

Первичной целью настоящего исследования было сравнение PFS между двумя рандомизированными ветками. Двусторонний ранговый критерий при $\alpha=0,2$ стратифицировали по числу линий предыдущей терапии (2-3 и ≤ 4) и стадии ISS при включении в исследование (I-II и III) использовали для сравнения PFS субъектов, рандомизированных для получения E-Pd с таковой субъектов, рандомизированных по Pd. Стратифицированную модель пропорциональных рисков Кокса для PFS с веткой лечения в качестве единственной ковариаты использовали для описания HR и соответствующего 80% доверительного интервала (CI). Медианную PFS оценивали с помощью множительного метода Каплана-Мейера. Двусторонний 80% CI для медианного PFS рассчитывали для каждой рандомизированной ветки с помощью метода Брукмейера-Кроули. Также рассчитывали двусторонний 95% CI для медианного PFS. Представляли графики PFS Каплана-Мейера.

Частота объективного ответа была вторичной конечной точкой. Двусторонний критерий Кохрана-Мантеля-Гензеля (CMH) при $\alpha=0,2$, стратифицированный с помощью тех же самых факторов, что и в PFS, использовали для сравнения частоты ответа между ветками лечения. Частоту ответа совместно с ее точным двусторонним 80% CI рассчитывали в каждой ветке лечения. Также рассчитывали двусторонний 95% CI для разницы ответа между ветками лечения.

OS была вторичной конечной точкой. OS рассчитывали между ветками лечения среди всех рандомизированных субъектов с помощью двустороннего логарифмического рангового критерия при $\alpha=0,2$ (с помощью тех же самых факторов, что и в случае PFS). Аналогичный анализ, что и в случае PFS, проводили для OS.

Полное раскрытие каждого цитируемого документа (в том числе патентов, заявок на патенты, журнальных статей, рефератов, практикумов, книг, номеров доступа в GENBANK®, номеров доступа в SWISS-PROT® или других раскрытий) в разделах "Предшествующий уровень техники настоящего изобретения", "Подробное раскрытие настоящего изобретения", "Краткое описание чертежей" и "Примеры" включено в данный документ посредством ссылки во всей полноте. Кроме того, печатная копия Перечня последовательностей, представленная с ним, в дополнение к его соответствующей машиночитаемой форме, включена в данный документ посредством ссылки во всей полноте.

Настоящее изобретение не ограничено объемом вариантов осуществления, раскрытых в данном документе, которые предусмотрены в качестве единичных иллюстраций отдельных аспектов настоящего изобретения, и под объем изобретения подпадают любые, которые являются функционально эквивалентными. Различные модификации моделей и способов по настоящему изобретению, в дополнение к описанным в данном документе, будут очевидны специалистам в данной области, исходя из вышеизложенного описания и идей, и аналогичным образом предусмотрены, как подпадающие под объем настоящего изобретения. Такие модификации и другие варианты осуществления можно реализовать на практике без отступления от истинного объема и сущности настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения пациента со злокачественной опухолью, включающий введение комбинации, которая включает (i) помалидомид; (ii) антитело к CS1 и (iii) дексаметазон, где указанная комбинация приводит к синергическому снижению опухолевой нагрузки, опухолевой регрессии, опухолевого развития, снижению уровней М-белка, плазматических клеток и/или регрессии указанной злокачественной опухоли,

где антитело к CS1 представляет собой элотузумаб,

и где вводят 10 мг/кг элотузумаба внутривенно раз в неделю в течение первых двух циклов и затем 20 мг/кг каждый последующий цикл, где цикл составляет 28 дней; 4 мг помалидомида перорально в день в дни 1-21 каждого цикла; дексаметазон перорально в дозе 40 мг пациентам в возрасте 75 или менее лет или 20 мг пациентам старше 75 лет раз в неделю на неделях, в которые не вводят элотузумаб, и 28 мг перорально и 8 мг внутривенно пациентам в возрасте 75 лет и младше или 8 мг перорально и 8 мг внутривенно пациентам старше 75 лет раз в неделю на неделях, в которые вводят элотузумаб.

2. Способ по п.1, где указанную злокачественную опухоль выбирают из группы, состоящей из миеломы, множественной миеломы, рецидивной множественной миеломы, рефрактерной множественной миеломы и вялотекущей множественной миеломы.

3. Способ лечения пациента с множественной миеломой, которая прогрессировала после получения первоначальной терапии, включающий введение комбинации, которая включает (i) помалидомид; (ii) антитело к CS1 и (iii) дексаметазон, где с помощью указанной комбинации останавливают указанное прогрессирование и эффективно лечат множественную миелому у указанных пациентов, где каждый компонент указанной комбинации вводят отдельно,

где антитело к CS1 представляет собой элотузумаб,

и где вводят 10 мг/кг элотузумаба внутривенно раз в неделю в течение первых двух циклов и затем

20 мг/кг каждый последующий цикл, где цикл составляет 28 дней; 4 мг помалидомида перорально в день в дни 1-21 каждого цикла; дексаметазон перорально в дозе 40 мг пациентам в возрасте 75 лет и младше или 20 мг пациентам старше 75 лет раз в неделю на неделях, в которые не вводят элутузумаб, и 28 мг перорально и 8 мг внутривенно пациентам в возрасте 75 лет и младше или 8 мг перорально и 8 мг внутривенно пациентам старше 75 лет раз в неделю на неделях, в которые вводят элутузумаб.

4. Способ лечения пациента с множественной миеломой, которая является устойчивой к леналидому, включающий введение комбинации, которая включает (i) помалидомид; (ii) антитело к CS1 и (iii) дексаметазон, где с помощью указанной комбинации преодолевают невосприимчивость указанных пациентов к леналидому и эффективно лечат множественную миелому у указанных пациентов, где каждый компонент указанной комбинации вводят отдельно,

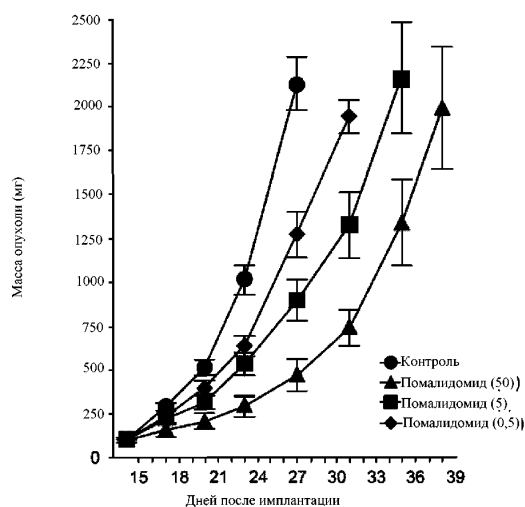
где антитело к CS1 представляет собой элутузумаб,

и где вводят 10 мг/кг элутузумаба внутривенно раз в неделю в течение первых двух циклов и затем 20 мг/кг каждый последующий цикл, где цикл составляет 28 дней; 4 мг помалидомида перорально в день в дни 1-21 каждого цикла; дексаметазон перорально в дозе 40 мг (пациентам в возрасте 75 лет и младше или 20 мг пациентам старше 75 лет раз в неделю на неделях, в которые не вводят элутузумаб, и 28 мг перорально и 8 мг внутривенно пациентам в возрасте 75 лет и младше или 8 мг перорально и 8 мг внутривенно пациентам старше 75 лет раз в неделю на неделях, в которые вводят элутузумаб.

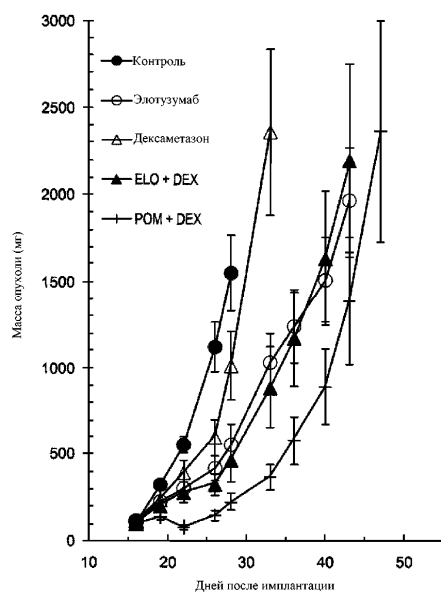
5. Способ лечения пациента с множественной миеломой, включающий введение комбинации, которая включает (i) помалидомид; (ii) элутузумаб и (iii) дексаметазон, где с помощью указанной комбинации эффективно лечат множественную миелому у указанных пациентов, где каждый компонент указанной комбинации вводят отдельно,

где антитело к CS1 представляет собой элутузумаб,

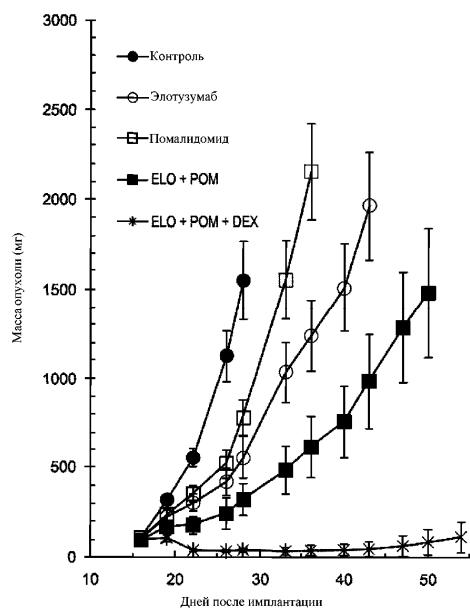
и где вводят: 10 мг/кг элутузумаба внутривенно раз в неделю в течение первых двух циклов и затем 20 мг/кг каждый последующий цикл, где цикл составляет 28 дней; 4 мг помалидомида перорально в день в дни 1-21 каждого цикла; дексаметазон перорально в дозе 40 мг пациентам в возрасте 75 лет и младше или 20 мг пациентам старше 75 лет раз в неделю на неделях, в которые не вводят элутузумаб, и 28 мг перорально и 8 мг внутривенно пациентам в возрасте 75 лет и младше или 8 мг перорально и 8 мг внутривенно пациентам старше 75 лет раз в неделю на неделях, в которые вводят элутузумаб.



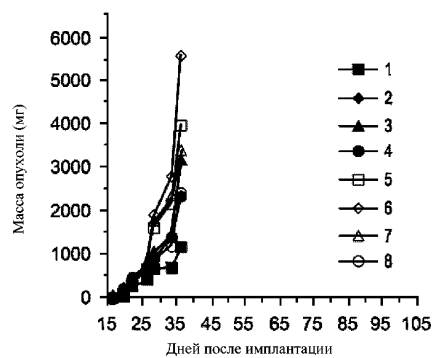
Фиг. 1



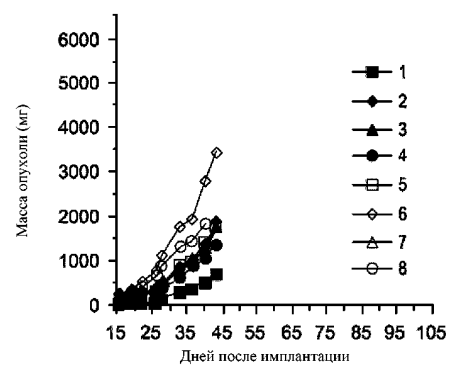
Фиг. 2А



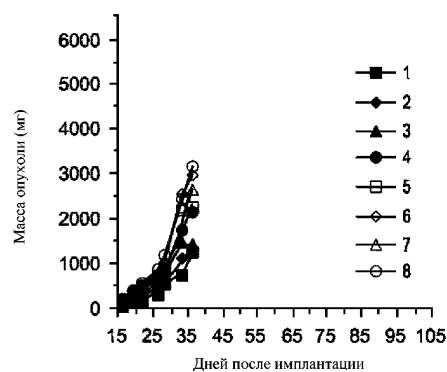
Фиг. 2В



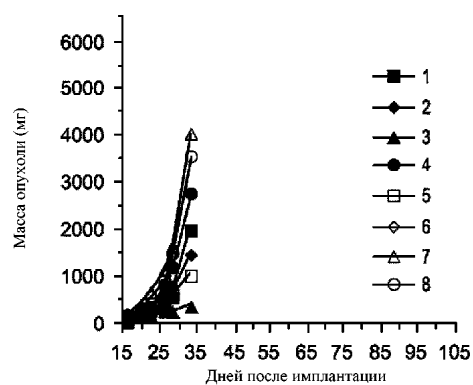
Фиг. 3А



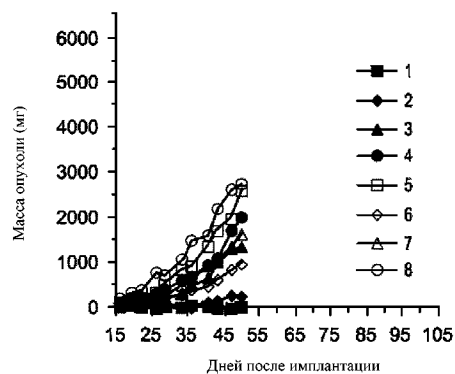
Фиг. 3В



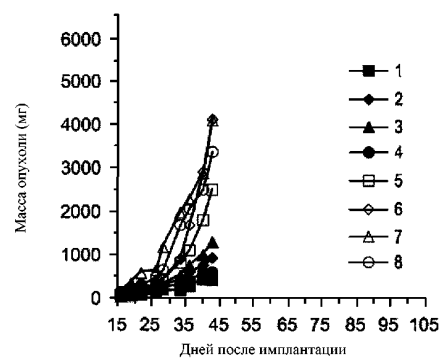
Фиг. 3С



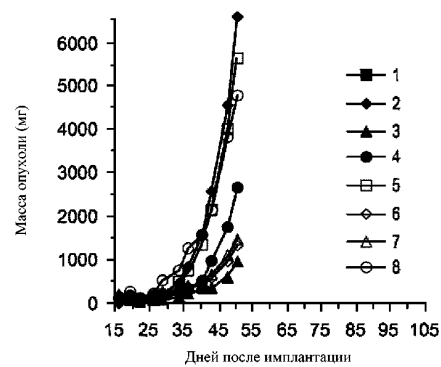
Фиг. 3D



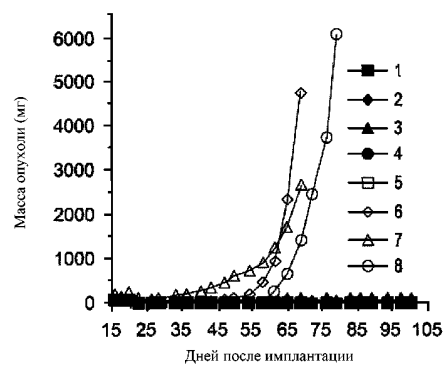
Фиг. 3Е



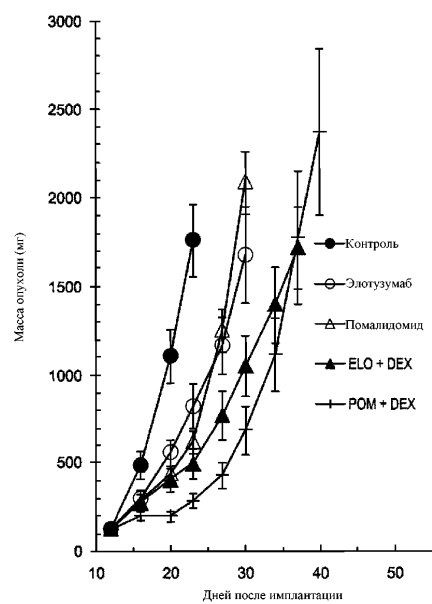
Фиг. 3F



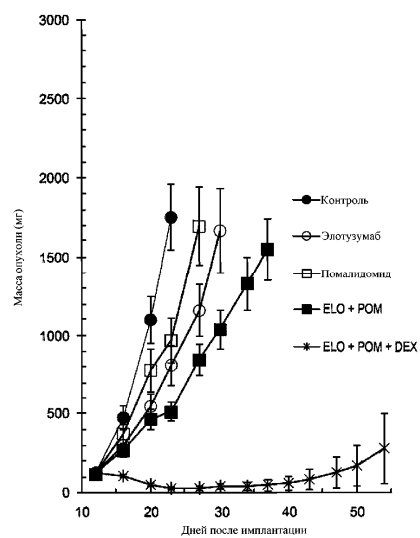
Фиг. 3G



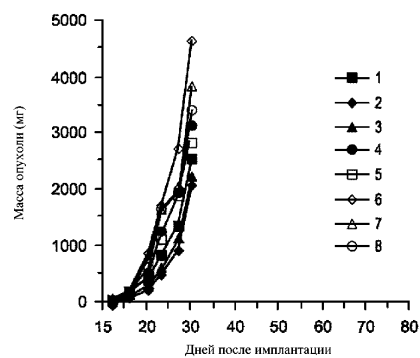
Фиг. 3H



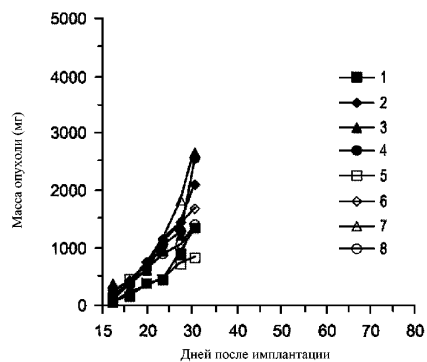
Фиг. 4A



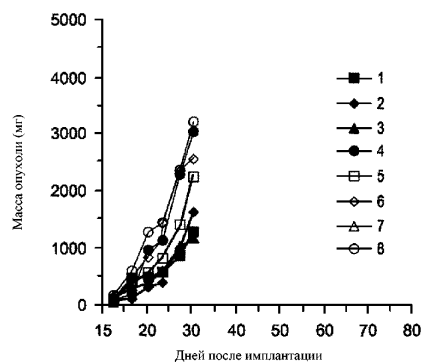
Фиг. 4В



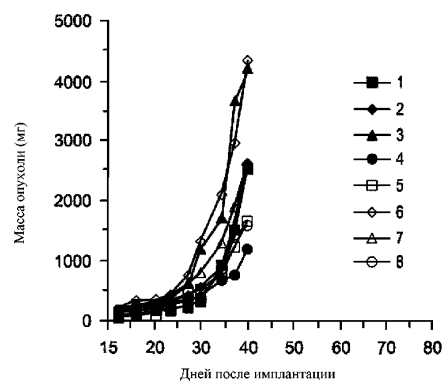
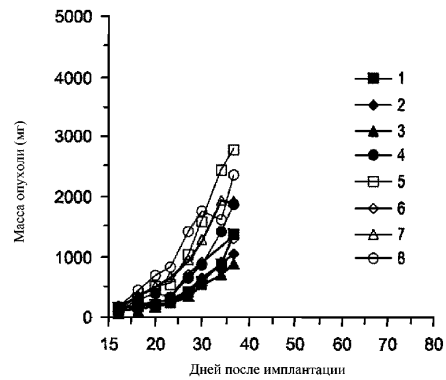
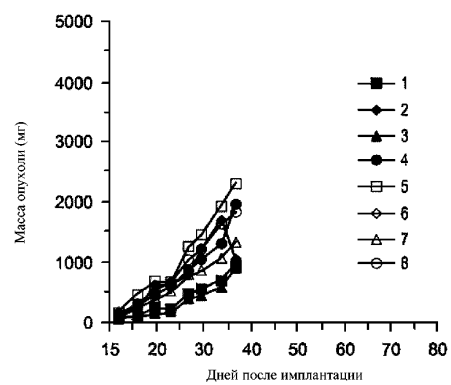
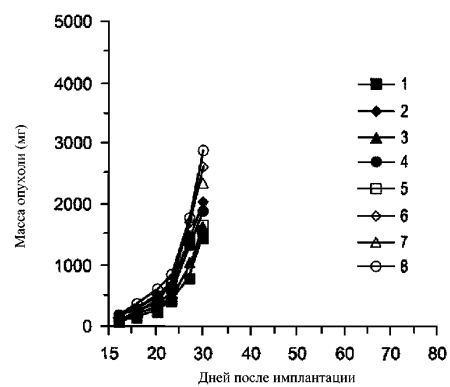
Фиг. 5А

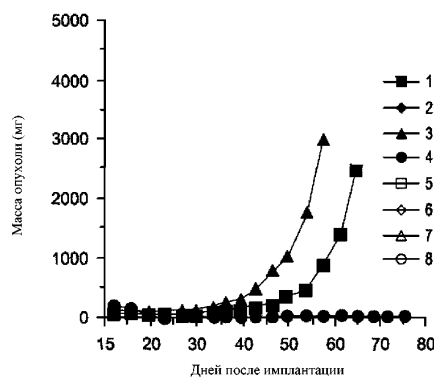


Фиг. 5В

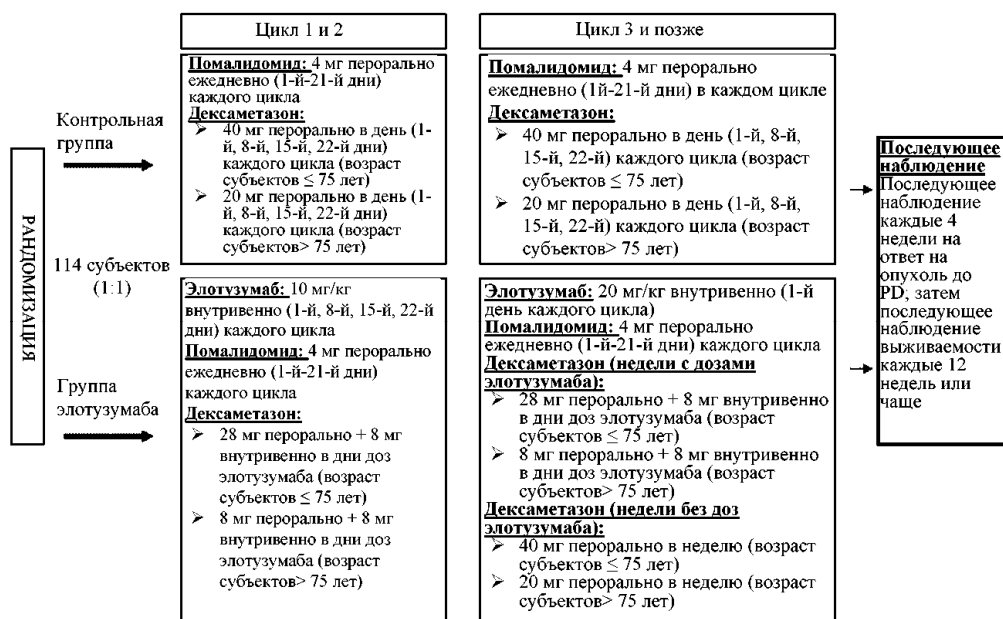


Фиг. 5С

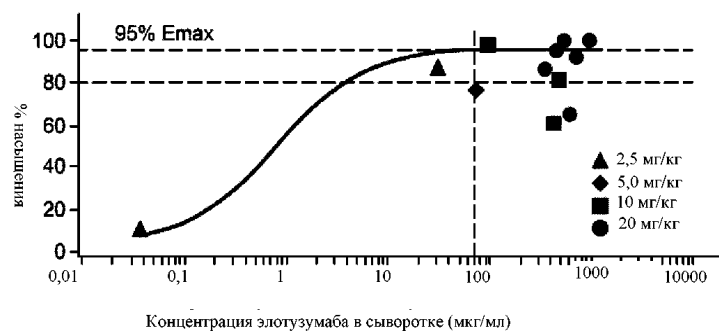




Фиг. 5Н



Фиг. 6



Фиг. 7



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2