

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202090909 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.08.24

(51) Int. Cl. *A61K 47/68* (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.10.11

(54) СПОСОБЫ УМЕНЬШЕНИЯ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ТЕРАПИИ КОНЬЮГАТОМ
АНТИ-CD30 АНТИТЕЛО-ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

(31) 62/570,901; 62/580,267; 62/639,308;
62/764,805

(71) Заявитель:
СИЭТЛ ДЖЕНЕТИКС, ИНК. (US)

(32) 2017.10.11; 2017.11.01; 2018.03.06;
2018.08.16

(72) Изобретатель:
Мэнли Томас, Джозефсон Нил (US)

(33) US

(86) PCT/US2018/055354

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

(87) WO 2019/075168 2019.04.18

(88) 2019.05.23

(57) Данное описание относится в целом к способам ослабления нежелательных явлений у субъектов, получающих лечение конъюгатом анти-CD30 антитело-лекарственное средство, необязательно также получающих сопутствующую химиотерапию. Нежелательные явления включают периферическую нейропатию и нейтропению.

202090909

A1

A1

202090909

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-562453EA/019

СПОСОБЫ УМЕНЬШЕНИЯ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ТЕРАПИИ КОНЬЮГАТОМ АНТИ-CD30 АНТИТЕЛО-ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка заявляет приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/570901, поданной 11 октября 2017 г., предварительной заявке на патент США № 62/580267, поданной 1 ноября 2017 г., предварительной заявке на патент США № 62/639308, поданной 6 марта 2018 года, и предварительной заявке на патент США № 62/764805, поданной 16 августа 2018 года, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Данное описание относится, в целом, к способам уменьшения нейтропении и периферической нейропатии у субъектов, получающих терапию конъюгатом анти-CD30 антитело-лекарственное средство, необязательно в комбинации с химиотерапией по схеме доксорубицин, винбластин и дакарбазин.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Результаты лечения для пациентов с распространенной стадией лимфомы Ходжкина значительно улучшились за последние полвека.¹ Несмотря на наличие региональных различий, наиболее часто используемая схема первой линии, ABVD (доксорубицин, блеомицин, винбластин и дакарбазин), не изменилась с момента ее первоначального описания в 1975 году.

После ABVD первой линии до 30% пациентов с лимфомой Ходжкина III/IV стадии страдают от рефрактерной болезни или рецидива.²⁻⁴ Блеомицин, считающийся наименее активным из четырех компонентов ABVD, связан с непредсказуемой и иногда смертельной легочной токсичностью и часто исключается из более поздних циклов химиотерапии из-за легочных симптомов.^{5,6} Недавние исследования демонстрируют, что ответ-адаптированная терапия под контролем временной позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с 18F-фтордезоксиглюкозой может обеспечить более индивидуальный подход к лечению, при котором интенсивность лечения снижается/усиливается в зависимости от раннего ответа на лечение.^{7,8} Кроме того, предпринимаются усилия по включению новых лекарственных средств в уже существующие программы для повышения эффективности и снижения токсичности.⁹

CD30 представляет собой характерный поверхностный антиген, экспрессируемый на клетках Рид-Штернберга классической лимфомы Ходжкина.¹⁰ Брентуксимаб ведотин представляет собой конъюгат антитело-лекарственное средство, состоящий из моноклонального анти-CD30 антитела, конъюгированного расщепляемым протеазой линкером с агентом, разрушающим микротрубочки, монометилауристатином Е. Брентуксимаб ведотин был одобрен для лечения пациентов с классической лимфомой Ходжкина после неудачной трансплантации аутологичных стволовых клеток (ТАСК) или

после неудачи в по меньшей мере 2 предыдущих многокомпонентных схемах химиотерапии у пациентов, которые не являются кандидатами на TАСК, и в качестве консолидации после TАСК для пациентов с лимфомой Ходжкина с повышенным риском рецидива/прогрессирования.^{11,12} Он также был одобрен для системной анапластической крупноклеточной лимфомы после неудачи в по меньшей мере одной предшествующей многокомпонентной схемы химиотерапии.

В предыдущей фазе 1, исследовании с повышением дозы при распространенной лимфоме Ходжкина, проводили оценку брентуксимаба ведотина первой линии в комбинации с АВВД или АВД (доксорубицин, винбластин, дакарбазин) [Younes A, Connors JM, Park SI, et al. Брентуксимаб ведотин в комбинации с АВВД или АВД для пациентов с недавно диагностированной лимфомой Ходжкина: фаза 1, открытое исследование с повышением дозы. *Lancet Oncol* 2013;14:1348-56].

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное изобретение обеспечивает улучшенные способы введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство и снижения побочных эффектов у субъекта, получающего терапию конъюгатом анти-CD30 антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления побочные эффекты, такие как периферическая нейропатия, уменьшаются путем регуляции количества и/или времени введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство. В других вариантах осуществления побочные эффекты, включая нейтропению, фебрильную нейтропению или инфекцию, уменьшаются совместным введением конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство с фактором, стимулирующим гранулопоэз.

В одном аспекте данное описание обеспечивает способ введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, например, брентуксимаба ведотина, нуждающемуся в этом субъекту в дозе 0,9 мг/кг, вводимой, например, каждые две недели. У субъекта, нуждающегося в этом, может быть гемобластоз, например, классическая лимфома Ходжкина. В различных вариантах осуществления данное описание обеспечивает способ лечения субъекта, у которого проявляется периферическая нейропатия 2-й степени тяжести или выше после начала терапии конъюгатом анти-CD30 антитело-лекарственное средство в дозе 1,2 мг/кг или более, включающий введение конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство в дозе 0,9 мг/кг. В различных вариантах осуществления у субъекта проявляется периферическая нейропатия 2-й степени тяжести или 3-й степени тяжести. В различных вариантах осуществления, когда у субъекта проявляется нейропатия 3-й степени тяжести, введение конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство откладывают до тех пор, пока периферическая нейропатия не снизится до 2-й степени тяжести или менее, а затем вводят 0,9 мг/кг конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство.

В различных вариантах осуществления, когда у субъекта проявляется нейропатия 3-й степени тяжести, введение конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство снижают, например, до 0,9 мг/кг, пока периферическая нейропатия не снизится до 2-й

степени тяжести или менее, а затем вводят или поддерживают дозу в 0,9 мг/кг конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство.

В различных вариантах осуществления у субъекта проявляется периферическая нейропатия 2-й или 3-й степени тяжести после начала введения брентуксимаба ведотина в дозе 1,8 мг/кг каждые три недели.

В различных вариантах осуществления у субъекта проявляется периферическая нейропатия 2-й или 3-й степени тяжести после начала терапии конъюгатом анти-CD30 антитело-лекарственное средство в дозе 1,2 мг/кг каждые две недели, необязательно в комбинации с химиотерапевтической схемой. Предполагается, что схема лечения может включать химиотерапевтические средства, известные в области лечения рака. Иллюстративные химиотерапевтические средства раскрыты более подробно в подробном описании сущности изобретения. В различных вариантах осуществления способы в данном документе включают лечение, включающее химиотерапию, состоящую по существу из терапии доксорубицином (A), винбластином (V) и/или дакарбазином (D). Предпочтительно конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство и терапию AVD применяют каждые две недели.

В различных вариантах осуществления дозу конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство увеличивают с 0,9 мг/кг до 1,8 мг/кг или 1,2 мг/кг после того, как периферическая нейропатия 2-й или 3-й степени тяжести ослабляется до 1-й степени тяжести или менее, причем если дозу увеличивают до 1,2 мг/кг, введение необязательно осуществляют в комбинации с химиотерапией, состоящей в основном из терапии доксорубицином, винбластином и/или дакарбазином. Предпочтительно конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство и терапию AVD применяют каждые две недели.

В различных вариантах осуществления нейропатию периодически оценивают с использованием стандартных анализов, известных в данной области техники.

В различных вариантах осуществления дозы конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство могут быть уменьшены, если пациент испытывает почечную или печеночную недостаточность. В различных вариантах осуществления, если субъект испытывает печеночную недостаточность легкой степени (A по шкале Чайлд-Пью), дозу снижают до приблизительно 0,9 мг/кг и вводят каждые 2 недели, максимум до 90 мг (в зависимости от массы пациента) вводят каждые 2 недели. В различных вариантах осуществления, если субъект испытывает почечную недостаточность легкой (КлКр более 50-80 мл/мин) или умеренной степени тяжести (КлКр 30-50 мл/мин), дозу конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство поддерживают на уровне 1,2 мг/кг, до максимум 120 мг каждые две недели.

В различных вариантах осуществления, если конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство вводят в дозе 1,2 мг/кг с комбинированной терапией AVD, комбинированную терапию применяют каждые две недели. В различных вариантах осуществления комбинированную терапию применяют на 1-е и 15-е сутки 28-суточного цикла. В различных вариантах осуществления конъюгат анти-CD30 антитело-

лекарственное средство+комбинированную терапию AVD применяют в течение не более шести циклов. В различных вариантах осуществления конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство+комбинированную терапию AVD применяют в течение четырех-шести циклов. В различных вариантах осуществления конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство+терапию AVD применяют в течение 4, 5 или 6 циклов.

В различных вариантах осуществления терапию проводят до тех пор, пока ПЭТ-сканирование не определит отсутствие опухоли или ее прогрессирование.

В различных вариантах осуществления нейропатия представляет собой периферическую моторную нейропатию или периферическую сенсорную нейропатию. В различных вариантах осуществления лечение уменьшает один или более симптомов периферической нейропатии, выбранных из группы, состоящей из парестезии, гипестезии, полинейропатии, мышечной слабости и демиелинизирующей полинейропатии.

В различных вариантах осуществления дозу конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство откладывают на одну или две недели, если появляется периферическая нейропатия, и терапию продолжают, когда нейропатия проходит или определена как 2 степени тяжести или менее, или 1 степени тяжести или менее.

Во втором аспекте данное описание обеспечивает способ лечения гемобластоза у субъекта, включающий совместное введение конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство с фактором, стимулирующим гранулопоэз, начиная с цикла 1 введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, или первого применения терапии конъюгатом анти-CD30 антитело-лекарственное средство, например, в качестве первичной профилактики. В различных вариантах осуществления фактор, стимулирующий гранулопоэз, можно использовать также в комбинации с любой стандартной или модифицированной химиотерапевтической схемой, например, в качестве терапии первой линии. Например, лечение, начинающееся с цикла 1 введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, например, в качестве первичной профилактики, включает введение стимулирующего гранулопоэз фактора с 1 по 7 сутки после начала цикла 1 введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство. В различных вариантах осуществления фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят от 1 или 2 до 5 суток после начала цикла 1 введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят в тот же день, что и лечение конъюгатом антитело-лекарственное средство. В различных вариантах осуществления фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят через 24-36 часов после каждого введения или дозы конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство. В различных вариантах осуществления фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят через 24-36 часов после каждого введения или дозы конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство.

В различных вариантах осуществления данного второго аспекта способ предназначен для снижения числа случаев нейтропении или фебрильной нейтропении у субъекта, получающего конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство. В

различных вариантах осуществления фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят субъекту, который ранее не получал терапию конъюгатом анти-CD30 антитело-лекарственное средство, или субъекту до того, как у субъекта возникла потенциально связанная с проводимым лечением нейтропения. В различных вариантах осуществления у субъекта не возникла связанная с проводимым лечением нейтропения 3-4 степени тяжести после введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство. В различных вариантах осуществления субъект имеет фебрильную нейтропению и ему 60 лет или больше.

В различных вариантах осуществления данного второго аспекта способ предназначен для снижения числа случаев инфекции или для снижения числа других нежелательных явлений у субъекта, получающего конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство. В различных вариантах осуществления фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят субъекту, который ранее не получал терапию конъюгатом анти-CD30 антитело-лекарственное средство, или субъекту до того, как у субъекта возникла потенциально связанная с проводимым лечением нейтропения. В различных вариантах осуществления у субъекта не возникла связанная с проводимым лечением нейтропения 3-4 степени тяжести после введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство.

В различных вариантах осуществления фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят от 1 до 7 суток, или от 1 до 5 суток, или от 2 до 5 суток, после второго или последующего введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят в тот же день, что и второе или последующее лечение конъюгатом антитело-лекарственное средство. В различных вариантах осуществления фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят через около 24-36 часов после каждого введения или после каждой дозы конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство. В различных вариантах осуществления фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят через 24-36 часов после каждого введения, например, после каждой дозы конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство.

В различных вариантах осуществления фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят субъекту, который ранее не получал терапию конъюгатом анти-CD30 антитело-лекарственное средство, или субъекту до того, как у субъекта возникла потенциально связанная с проводимым лечением нейтропения. В различных вариантах осуществления у субъекта не возникла связанная с проводимым лечением нейтропения 3-4 степени тяжести после введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство.

В различных вариантах осуществления фактор, стимулирующий гранулопоэз, представляет собой гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ). В различных вариантах осуществления Г-КСФ представляет собой Г-КСФ пролонгированного действия или не представляет собой Г-КСФ пролонгированного действия. В различных вариантах осуществления фактор, стимулирующий гранулопоэз, представляет собой гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

(ГМ-КСФ). В различных вариантах осуществления Г-КСФ является Г-КСФ пролонгированного действия и вводится в однократной дозе через 1, 2 или 3 суток после введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство. В различных вариантах осуществления Г-КСФ вводят через около 24-36 часов после каждого введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство. В различных вариантах осуществления Г-КСФ вводят через 24-36 часов после каждого введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство. В различных вариантах осуществления стимулирующий фактор представляет собой ГМ-КСФ, или Г-КСФ не представляет собой Г-КСФ пролонгированного действия, и вводится в нескольких дозах (например, многократных суточных дозах), начиная с 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 суток после введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство в течение по меньшей мере 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более суток. В различных вариантах осуществления фактор, стимулирующий гранулопоэз, представляет собой пэгфилграстим или филграстим.

В различных вариантах осуществления конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство вводят каждые 3 недели.

В различных вариантах осуществления конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство вводят каждые 2 недели. В различных вариантах осуществления конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство вводят на 1-е и 15-е сутки 28-суточного цикла. В различных вариантах осуществления конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство вводят в течение не более шести циклов. В различных вариантах осуществления конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство вводят в течение четырех-шести циклов. В различных вариантах осуществления способ дополнительно включает применение химиотерапии, состоящей в основном из доксорубина, винбластина и/или дакарбазина, в качестве комбинированной терапии, предпочтительно А+терапия AVD, в тот же день, что и терапия конъюгатом анти-CD30 антитело-лекарственное средство.

В различных вариантах осуществления анти-CD30 антитело конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство содержит i) CDR1 тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 4, CDR2 тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 6, CDR3 тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 8; и ii) CDR1 легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 12, CDR2 легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 14, и CDR13 легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 16.

В различных вариантах осуществления анти-CD30 антитело конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство также содержит i) аминокислотную последовательность на по меньшей мере 85% идентичную вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 2, и ii) аминокислотную последовательность на по меньшей мере 85% идентичную вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 10. Предполагается, что аминокислотная последовательность вариабельной области может быть на 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична любой из SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 10.

В различных вариантах осуществления анти-CD30 антитело конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство представляет собой моноклональное анти-CD30 антитело. В различных вариантах осуществления анти-CD30 антитело конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство представляет собой химерное антитело AC10.

В различных вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство содержит монометилауристатин Е и расщепляемый протеазой линкер. В различных вариантах осуществления расщепляемый протеазой линкер состоит из тиолреактивного спейсера и дипептида. В различных вариантах осуществления расщепляемый протеазой линкер состоит из тиолреактивного малеимидокапроильного спейсера, дипептида валина-цитруллина и *n*-амино-бензилоксикарбонильного спейсера.

В различных вариантах осуществления антитело представляет собой антитело IgG, предпочтительно антитело IgG1.

В различных вариантах осуществления конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство представляет собой брентуксимаб ведотин.

В различных вариантах осуществления субъект также получает химиотерапию, состоящую по существу из доксорубина, винбластина и дакарбазина (AVD), в качестве комбинированной терапии.

В различных вариантах осуществления конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство представляет собой брентуксимаб ведотин и вводится в дозе 1,2 мг/кг, доксорубин вводится в дозе 25 мг/м², винбластин вводится в дозе 6 мг/м² и дакарбазин вводится в дозе 375 мг/м².

В различных вариантах осуществления фактор, стимулирующий гранулопоз, например, Г-КСФ, вводят в диапазоне доз от 5 до 10 мкг/кг/сутки или от 300 до 600 мкг/сутки. В различных вариантах осуществления фактор, стимулирующий гранулопоз, вводят в дозе 6 мг/доза. В различных вариантах осуществления Г-КСФ вводят через около 24-36 часов после каждого введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, при этом субъект также получает терапию AVD.

В различных вариантах осуществления фактор, стимулирующий гранулопоз, вводят внутривенно или подкожно. В различных вариантах осуществления фактор, стимулирующий гранулопоз, вводится в виде одной дозы или нескольких доз, например, Г-КСФ пролонгированного действия может вводиться в одной дозе или в нескольких дозах в один и тот же день, а Г-КСФ непродолжительного действия может вводиться в нескольких дозах в течение нескольких дней.

В любом из описанных в данном документе аспектов субъект страдает от гемобластоза. В различных вариантах осуществления гемобластоз выбирают из группы, состоящей из классической лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, Т-клеточной лимфомы кожи (ТКЛК) и анапластической крупноклеточной лимфомы (АККЛ).

В различных вариантах осуществления гемобластоз представляет собой классическую лимфому Ходжкина. В различных вариантах осуществления гемобластоз

представляет собой классическую лимфому Ходжкина стадии III или IV. В различных вариантах осуществления гемобластоз у субъекта не лечили.

[0001] В различных вариантах осуществления анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) представляет собой системную анапластическую крупноклеточную лимфому (сАККЛ).

[0002] В различных вариантах осуществления Т-клеточная лимфома кожи (ТКЛК) представляет собой грибовидный микоз (ГМ). В различных вариантах осуществления грибовидный микоз (ГМ) представляет собой CD30-положительный грибовидный микоз (ГМ).

[0003] В различных вариантах осуществления Т-клеточная лимфома кожи (ТКЛК) представляет собой первичную анапластическую крупноклеточную лимфому кожи (пАККЛК).

[0004] В различных вариантах осуществления субъект получил предварительную системную терапию.

В третьем аспекте данное описание обеспечивает способ лечения субъекта с распространенной классической лимфомой Ходжкина, включающий введение в качестве лечения первой линии эффективного количества композиции, содержащей брентуксимаб ведотин в комбинации с терапией AVD, состоящей из доксорубина, винбластин и дакарбазина, причем брентуксимаб ведотин вводят в дозе 1,2 мг/кг каждые две недели, доксорубин вводят в дозе 25 мг/м² каждые две недели, винбластин вводят в дозе 6 мг/м² каждые две недели и дакарбазин вводят в дозе 375 мг/м² каждые две недели, предпочтительно на 1-е и 15-е сутки 28-суточного цикла, максимум до шести циклов, и при этом брентуксимаб ведотин вводят в течение около 1 часа после введения терапии AVD; необязательно субъект характеризуется одним или более из следующего: (1) Лимфома Ходжкина 4-й стадии, (2) t имеет ХЛ, охватывающую по меньшей мере 1 внеузловая зона, например, по меньшей мере 1, 2 или 3 внеузловых зон, (3) возраст менее 60 лет или менее 65 лет, (4) Международный прогностический индекс от 4 до 7 [4, 5, 6, 7] или (5) функциональный статус по шкале Восточной объединенной онкологической группе (ECOG) до начала терапии 2 или менее. Способы, описанные в данном документе, дополнительно предусматривают, что выживаемость без прогрессирования (ВБП) у субъекта после терапии сохраняется в течение более 1 года. В различных вариантах осуществления выживаемость без прогрессирования (ВБП) субъекта после терапии сохраняется в течение приблизительно 2 лет. В некоторых вариантах осуществления после четырех-шести циклов терапии A+AVD субъект имеет 3 или менее, или 2 или менее балла по шкале Довиль.

В другом аспекте данное описание обеспечивает конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство для применения при лечении субъекта, у которого проявляется периферическая нейропатия 2 степени тяжести или выше после начала терапии с использованием конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство в дозе 1,2 мг/кг

или более, при этом указанным пациентам вводят конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство в дозе 0,9 мг/кг.

В дополнительном аспекте в данном документе рассматривается конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство для применения при лечении гемобластоза у субъекта, включающий введение конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство и профилактическое введение фактора, стимулирующего гранулопоэз, при этом стимулирующий фактор вводят от 1 до 7 суток после начала цикла 1 введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство.

В связанном аспекте также рассматривается конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство для применения в снижении числа случаев нейтропении, инфекции или других нежелательных явлений у субъекта, получающего лечение конъюгатом анти-CD30 антитело-лекарственное средство, включающего профилактическое введение субъекту фактора, стимулирующего гранулопоэз, при этом стимулирующий фактор вводят от 1 до 7 суток после начала цикла 1 введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство. В различных вариантах осуществления фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят через около 24-36 часов после каждого введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, необязательно конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство в комбинации со схемой химиотерапии, описанной в данном документе. В различных вариантах осуществления фактор, стимулирующий гранулопоэз, представляет собой Г-КСФ пролонгированного действия. В различных вариантах осуществления Г-КСФ вводят через 24-36 часов после каждого введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство.

В данном документе конкретно предусмотрено, что все аспекты раскрытия, описанные выше со способами лечения, применимы к конъюгату анти-CD30 антитело-лекарственное средство для применения по любому из показаний, описанных выше.

Понятно, что каждый признак или вариант осуществления, или комбинация, описанные в данном документе, являются неограничивающим иллюстративным примером любого из аспектов изобретения и, как таковые, предназначены для комбинирования с любым другим признаком, вариантом осуществления или комбинацией, описанными в данном документе. Например, когда признаки описаны с помощью формулировки, такой как «один вариант осуществления», «некоторые варианты осуществления», «определенные варианты осуществления», «дополнительный вариант осуществления», «конкретные иллюстративные варианты осуществления» и/или «другой вариант осуществления», каждый из этих типов вариантов осуществления представляет собой неограничивающий пример признака, который предназначен для комбинирования с любым другим признаком или комбинацией признаков, описанных в данном документе, без необходимости перечисления каждой возможной комбинации. Такие признаки или комбинации признаков применимы к любому из аспектов изобретения. Когда описываются примеры значений, попадающих в пределы диапазона, любой из этих примеров рассматривается в качестве возможных существенных параметров (endpoints)

диапазона, рассматриваются любые и все числовые значения между такими существенными параметрами и рассматриваются любые и все комбинации верхних и нижних существенных параметров.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фиг. 1. Модифицированная выживаемость без прогрессирования в популяции пациентов с назначенным лечением. На Фиг. 1А показаны оценки Каплана - Мейера модифицированной выживаемости без прогрессирования по группам лечения в соответствии с независимой оценкой выживаемости. На Фиг. 1В показаны оценки Каплана - Мейера модифицированной выживаемости без прогрессирования по группам лечения согласно исследователям. На Фиг. 1С показан анализ лесовидной диаграммы модифицированной выживаемости без прогрессирования в соответствии с независимой оценкой выживаемости в ключевых предварительно определенных подгруппах. Популяция пациентов с назначенным лечением включала всех пациентов, которые прошли рандомизацию.

Фиг. 2 (Таблица 1). Исходные индивидуальные данные и клинические характеристики пациентов (популяция пациентов с назначенным лечением).

Фиг. 3 (Таблица 2). Краткое описание результатов последующей терапии и баллы по шкале Довиль для окончания лечения в отношении явлений, отмеченных для модифицированной выживаемости без прогрессирования, в зависимости от независимой оценки выживаемости, и корреляция с явлениями, отмеченными клиническими исследователями (популяция пациентов с назначенным лечением).

Фиг. 4 (Таблица 3). Краткое описание ответа в популяции пациентов с назначенным лечением.

Фиг. 5 (Таблица 4). Краткое описание нежелательных явлений в популяции для оценки безопасности.

Фиг. 6. Анализ Каплана - Мейера общей выживаемости в популяции пациентов с назначенным лечением.

Фиг. 7. Подробная информация о модификации дозы брентуксимаба ведотина.

Фиг. 8. Краткое описание первой последующей химиотерапии для пациентов, не достигших полного ответа при завершении терапии первой линии.

Фиг. 9. Краткое описание причин перехода на альтернативную химиотерапию во время терапии первой линии (популяция для оценки безопасности).

Фиг. 10. Воздействие и модификация дозы отдельных компонентов схемы.

Фиг. 11. Краткое описание периферической нейропатии (SMQ) (популяция для оценки безопасности).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном описании предложены способы ослабления нежелательных явлений, связанных с лечением онкологических заболеваний, с использованием конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство. Схемы, описанные в данном документе, эффективны для уменьшения периферической нейропатии у пациентов, подвергаемых

лечению, а также для уменьшения числа случаев нейтропении и/или фебрильной нейтропении и/или инфекции, связанной с терапией.

Определения

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимают специалисты в данной области техники, к которой относится данное изобретение. Следующие ссылки дают специалистам общее определение многих терминов, используемых в данном изобретении: Singleton et al., *DICTIONARY OF MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY* (2d ed. 1994); *THE CAMBRIDGE DICTIONARY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY* (Walker ed., 1988); *THE GLOSSARY OF GENETICS, 5TH ED.*, R. Rieger et al. (eds.), Springer Verlag (1991); и Hale & Marham, *THE HARPER COLLINS DICTIONARY OF BIOLOGY* (1991).

Каждая публикация, заявка на патент, патент и другие ссылки, процитированные в данном документе, включены посредством ссылки во всей своей полноте в той мере, в какой это не противоречит данному описанию.

Использование в данном описании и в прилагаемой формуле изобретения форм единственного числа включает ссылку на множественное число, если в контексте явно не указано иное. Таким образом, например, ссылка на «производное» включает множество таких производных, а ссылка на «субъект» включает ссылку на один или более субъектов и так далее.

Кроме того, следует понимать, что когда в описании различных вариантов осуществления используется термин «содержащий», специалистам в данной области техники должно быть понятно, что в некоторых конкретных случаях вариант осуществления может быть альтернативно описан с использованием формулировки «состоящий по существу из» или «состоящий из».

Если не указано иное, все используемые в данном документе технические и научные термины имеют общепринятые значения, понятные специалисту в области техники, к которой имеет отношение данное описание. Хотя способы и материалы, аналогичные или эквивалентные тем, которые описаны в данном документе, могут применяться на практике описанных способов и композиций, в данном документе описаны иллюстративные способы, устройства и материалы.

В контексте данного документа «терапевтически эффективное количество» относится к такому количеству агента, которое эффективно для достижения желаемого благоприятного воздействия на здоровье.

В контексте данного документа «антитело+терапия AVD» или «А+терапия AVD» относится к лечению субъекта конъюгатом анти-CD30 антитело-лекарственное средство, как описано в данном документе, в комбинации с химиотерапией, состоящей по существу из доксорубицина, винбластина и дакарбазина (терапия AVD).

[0005] В контексте данного документа «лимфома» представляет собой гематологическую злокачественную опухоль, которое обычно развивается из гиперпролиферирующих клеток лимфоидного происхождения. Лимфомы иногда

подразделяют на два основных типа: лимфома Ходжкина (ХЛ) и неходжкинская лимфома (НХЛ). Лимфомы также могут быть классифицированы по типу нормальных клеток, которые больше всего напоминают раковые клетки в соответствии с фенотипическими, молекулярными или цитогенными маркерами. Подтипы лимфом по этой классификации включают без ограничения новообразования из зрелых В-клеток, новообразования из зрелых Т-клеток и естественных клеток-киллеров (NK), лимфому Ходжкина и лимфопролиферативные нарушения, связанные с иммунодефицитом. Подтипы лимфом включают лимфобластные лимфомы из предшественников Т-клеток (иногда называемые лимфобластными лейкозами, поскольку Т-клеточные лимфобласты продуцируются в костном мозге), фолликулярную лимфому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, лимфому из клеток мантийной зоны, В-клеточную хроническую лимфоцитарную лимфому (иногда называемую лейкозом из-за поражения периферической крови), MALT-лимфому, лимфому Беркитта, грибовидный микоз и его более агрессивный вариант болезнь Сезари, периферические Т-клеточные лимфомы, не указанные иным образом, нодулярный склероз лимфомы Ходжкина и подтип лимфомы Ходжкина из смешанных клеток.

[0006] «Лейкоз» в качестве термина, используемого в данном документе, представляет собой гематологическое злокачественное новообразование, которое обычно развивается из гиперпролиферирующих клеток миелоидного происхождения и включает, без ограничения, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелогенный лейкоз (ОМЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ) и острый моноцитарный лейкоз (ОМонЛ). Другие лейкозы включают лейкоз ворсистых клеток (ВКЛ), Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз (Т-ПЛЛ), лейкоз из больших зернистых лимфоцитов и Т-клеточный лейкоз взрослых.

В контексте данного документа «профилактическое средство» или «первичная профилактика» относится к введению агента, такого как колониестимулирующий фактор или фактор, стимулирующий гранулопоэз, до появления нейтропении или симптомов нейтропении у субъекта. Предполагается, что профилактика включает введение фактора, стимулирующего гранулопоэз, в начале цикла 1 применения терапии конъюгатом анти-CD30 антитело-лекарственное средство или первого применения терапии конъюгатом анти-CD30 антитело-лекарственное средство, необязательно в комбинации с химиотерапией, состоящей по существу из доксорубина, винбластина и/или дакарбазина (терапия AVD). Термины «начиная с цикла 1 введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство» и «первое введение конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство» используются в данном документе взаимозаменяемо применительно к лечению с фактором, стимулирующим гранулопоэз.

Используемый в данном документе термин «фактор, стимулирующий гранулопоэз» относится к агенту, такому как цитокин или другому фактору роста, который может индуцировать образование нейтрофилов и других гранулоцитов. Иллюстративные факторы, стимулирующие гранулопоэз, включают, но не ограничиваются ими,

гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) и их производные, такие как филграстим и Г-КСФ пролонгированного действия ПЭГ-филграстим, или гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ).

В контексте данного документа «нейтропения» относится к чрезмерно низкой концентрации нейтрофилов в крови. «Уменьшение числа случаев нейтропении у субъекта» относится к уменьшению числа случаев нейтропении у субъекта, получающего лечение, и/или к снижению степени тяжести случаев нейтропении у субъекта. «Предотвращение нейтропении» относится к предотвращению или ингибированию возникновения нейтропении, например, в результате профилактического лечения фактором, стимулирующим гранулопоэз. Диапазон нормальных значений для абсолютного количества нейтрофилов (АКН) у взрослых составляет от 1500 до 8000 клеток на микролитр (мкл) крови. Нейтропения может быть классифицирована следующим образом: легкая нейтропения ($1000 \leq \text{АКН} < 1500$); умеренная нейтропения ($500 \leq \text{АКН} < 1000$); тяжелая нейтропения ($\text{АКН} < 500$). Hsieh et al., *Ann. Intern. Med.* 146:486-92, 2007.

Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемый» относится к тем соединениям, материалам, композициям и/или дозированным формам, которые в рамках рационального медицинского решения подходят для контакта с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерно разумному соотношению польза/риск. Термин «фармацевтически совместимый ингредиент» относится к фармацевтически приемлемому разбавителю, адъюванту, наполнителю или носителю, с которым вводят конъюгат антитело-лекарственное средство.

Термины «специфическое связывание» и «специфически связывается» означают, что анти-CD30 антитело будет высокоселективно реагировать с соответствующей мишенью, CD30, а не с множеством других антигенов.

Термин «моноклональное антитело» относится к антителу, полученному из клона одной клетки, включая любой клон эукариотической или прокариотической клетки, или фаговый клон, а не к способу, с помощью которого его получают. Таким образом, термин «моноклональное антитело», используемый в данном документе, не ограничивается антителами, полученными с помощью гибридомной технологии.

Термины «идентичный» или «процент идентичности» в контексте двух или более последовательностей нуклеиновых кислот или полипептидов относятся к двум или более последовательностям или подпоследовательностям, которые являются одинаковыми или имеют определенный процент нуклеотидов или аминокислотных остатков, которые являются одинаковыми при сравнении и выравнивании для максимального совпадения. Чтобы определить процент идентичности, последовательности выравнивают с целью оптимального сравнения (например, могут быть введены гэпы в последовательности первой последовательности аминокислот или нуклеиновой кислоты для оптимального выравнивания со второй последовательностью аминокислот или нуклеиновой кислоты).

Затем сравнивают аминокислотные остатки или нуклеотиды в соответствующих положениях аминокислот или нуклеотидов. Когда положение в первой последовательности занято тем же аминокислотным остатком или нуклеотидом, что и соответствующее положение во второй последовательности, то молекулы в этом положении идентичны. Процент идентичности между двумя последовательностями является функцией количества идентичных положений, совместно используемых последовательностями (то есть $\% \text{ идентичности} = \frac{\text{количество идентичных положений}}{\text{общее количество положений}} \times 100$). В определенных вариантах осуществления две последовательности имеют одинаковую длину.

Термин «по существу идентичный» в контексте двух нуклеиновых кислот или полипептидов относится к двум или более последовательностям или подпоследовательностям, которые имеют по меньшей мере 70% или по меньшей мере 75% идентичности; более типично по меньшей мере 80% или по меньшей мере 85% идентичности; и даже более типично по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 98% идентичности (например, как определено с использованием одного из способов, приведенных ниже).

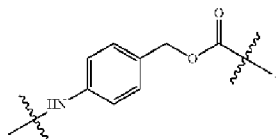
Определение процента идентичности между двумя последовательностями можно осуществлять с использованием математического алгоритма. Предпочтительным неограничивающим примером математического алгоритма, используемого для сравнения двух последовательностей, является алгоритм из Karlin and Altschul, 1990, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:2264-2268, модифицированный как в Karlin and Altschul, 1993, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:5873-5877. Такой алгоритм включен в программы NBLAST и XBLAST Altschul, et al., 1990, *J. Mol. Biol.* 215:403-410. Нуклеотидный поиск BLAST может быть выполнен с помощью программы NBLAST, оценка в баллах=100, длина слова=12, для получения нуклеотидных последовательностей, гомологичных нуклеиновой кислоте, кодирующей представляющий интерес белок. Белковый поиск BLAST можно осуществлять с помощью программы XBLAST, оценка в баллах=50, длина слова=3, для получения аминокислотных последовательностей, гомологичных представляющему интерес белку. Для получения выравнивания с внесенными в целях сравнения гэпами можно использовать BLAST с гэпами, как описано в Altschul et al., 1997, *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402. Альтернативно, PSI-Blast может использоваться для выполнения итеративного поиска, который обнаруживает отдаленные соответствия между молекулами (Id.). Другим предпочтительным неограничивающим примером математического алгоритма, используемого для сравнения последовательностей, является алгоритм Meyers и Miller, CABIOS (1989). Такой алгоритм включен в программу ALIGN (версия 2.0), которая является частью программного пакета GCG для выравнивания последовательности. Дополнительные алгоритмы для анализа последовательностей известны в данной области техники и включают ADVANCE и ADAM, как описано в Torellis and Robotti, 1994, *Comput. Appl. Biosci.* 10:3-5; и FASTA, описанную в Pearson and

Lipman, 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. 85:2444-8. Альтернативно, выравнивание белковых последовательностей может быть выполнено с использованием алгоритма CLUSTAL W, как описано Higgins et al., 1996, Methods Enzymol. 266:383-402.

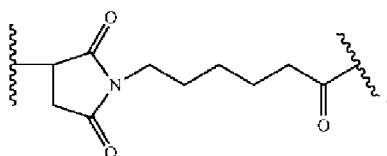
Аббревиатура «ММАЕ» относится к монометилауристатину Е.

Сокращения «vc» и «val-cit» относятся к дипептиду валин-цитруллин.

Аббревиатура «РАВ» относится к саморасщепляющемуся спейсеру:



Аббревиатура "МС" относится к вставке малеимидакапроила:



сАС10-МС-vc-РАВ-ММАЕ относится к химерному антителу АС10, конъюгированному с лекарственным средством ММАЕ через линкер МС-vc-РАВ.

Конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство МС-vc-РАВ-ММАЕ относится к анти-CD30 антителу, конъюгированному с лекарственным средством ММАЕ через линкер, содержащий дипептид валин-цитруллин и саморасщепляющийся спейсер РАВ, как показано в формуле (I) из патента США № 9211319.

Антитела

Известные в данной области техники мышинные анти-CD30 мкАт были получены путем иммунизации мышей клеточными линиями болезни Ходжкина (HD) или

очищенным антигеном CD30. AC10, первоначально названное C10 (Bowen et al., 1993, J. Immunol. 151:5896-5906), отличается тем, что это анти-CD30 мкАт, которое было приготовлено против человеческой NK-подобной клеточной линии, YT (Bowen et al., 1993, J. Immunol. 151:5896-5906). Первоначально сигнальная активность этого мкАт была подтверждена снижением экспрессии на клеточной поверхности молекул CD28 и CD45, повышением экспрессии CD25 на клеточной поверхности и индукцией гомотипической адгезии после связывания C10 с клетками YT. Последовательности антитела AC10 приведены в SEQ ID NO: 1-16 и Таблице А ниже. См. также патент США № 7090843, включенный в данный документ посредством ссылки, в котором описано химерное антитело AC10.

Как правило, антитела согласно изобретению иммуноспецифически связывают CD30 и оказывают цитостатическое и цитотоксическое действие на злокачественные клетки при болезни Ходжкина. Антитела, согласно изобретению, предпочтительно являются моноклональными и могут представлять собой полиспецифические, человеческие, гуманизированные или химерные антитела, одноцепочечные антитела, фрагменты Fab, фрагменты F(ab'), фрагменты, полученные при помощи библиотеки экспрессии Fab, и CD30-связывающие фрагменты любого из вышеуказанного. Используемый в данном документе термин «антитело» относится к молекулам иммуноглобулина и иммунологически активным частям молекул иммуноглобулина, то есть молекулам, которые содержат антигенсвязывающий сайт, который иммуноспецифически связывает CD30. Молекулы иммуноглобулина согласно изобретению могут быть любого типа (например, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA и IgY), класса (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2) или подкласса молекулы иммуноглобулина.

В определенных вариантах осуществления изобретения антитела представляют собой антигенсвязывающие фрагменты человеческих антител согласно данному описанию и включают, но не ограничиваются ими, Fab, Fab' и F(ab')₂, Fd, одноцепочечные Fv (scFv), одноцепочечные антитела, дисульфид-связанные Fv (sdFv) и фрагменты, содержащие V_L-или V_H-домен. Антигенсвязывающие фрагменты антител, включая одноцепочечные антитела, могут содержать вариабельную область(и) отдельно или в комбинации со всей совокупностью или частью следующего: шарнирной областью, доменами CH1, CH2, CH3 и CL. Также в описание включены антигенсвязывающие фрагменты, также содержащие любую комбинацию вариабельной области(ей) с шарнирной областью, доменами CH1, CH2, CH3 и CL. Предпочтительно антитела представляют собой антитело человека, мыши (например, мыши и крысы), ослы, овцы, кролика, козы, морской свинки, верблюда, лошади или курицы. Используемые в данном документе «человеческие» антитела включают антитела, имеющие аминокислотную последовательность иммуноглобулина человека, и включают антитела, выделенные из библиотек иммуноглобулинов человека, из В-клеток человека или животных, трансгенных по одному или более

иммуноглобулинам человека, как описано ниже и для примера в патенте США № 5939598 Kucherlapati et al.

Антитела согласно данному описанию могут быть моноспецифическими, биспецифическими, триспецифическими или более мультиспецифическими. Мультиспецифические антитела могут быть специфичными для разных эпитопов CD30 или могут быть специфичными как для CD30, так и для гетерологичного белка. См., например, публикации PCT WO 93/17715; WO 92/08802; WO 91/00360; WO 92/05793; Tutt et al., 1991, J. Immunol. 147:60-69; патенты США №№ 4474893; 4714681; 4925648; 5573920; 5601819; Kostelny et al., 1992, J. Immunol. 148:1547-1553.

Антитела согласно данному описанию могут быть описаны или указаны в терминах конкретных CDR, которые они содержат. В определенных вариантах осуществления антитела согласно описанию содержат одну или более CDR из AC10. Описание охватывают антитело или его производное, содержащее переменный домен тяжелой или легкой цепи, причем указанный переменный домен содержит (а) набор из трех CDR, в котором указанный набор CDR получен из моноклонального антитела AC10, и (b) набор из четырех каркасных областей, в которых указанный набор каркасных областей отличается от набора каркасных областей в моноклональном антителе AC10 и в котором указанное антитело или его производное иммуноспецифически связывает CD30.

В конкретном варианте осуществления описание относится к антителу или его производному, содержащему переменный домен тяжелой цепи, причем указанный переменный домен содержит (а) набор из трех CDR, в котором указанный набор CDR содержит SEQ ID NO: 4, 6 или 8, и (b) набор из четырех каркасных областей, в которых указанный набор каркасных областей отличается от набора каркасных областей в моноклональном антителе AC10, и в котором указанное антитело или его производное иммуноспецифически связывает CD30.

В различных вариантах осуществления изобретение охватывает антитело или его производное, содержащее переменный домен легкой цепи, причем указанный переменный домен содержит (а) набор из трех CDR, в котором указанный набор CDR содержит SEQ ID NO: 12, 14 или 16, и (b) набор из четырех каркасных областей, в которых указанный набор каркасных областей отличается от набора каркасных областей в моноклональном антителе AC10, и в котором указанное антитело или его производное иммуноспецифически связывает CD30.

Кроме того, антитела согласно данному описанию также могут быть описаны или указаны в терминах их первичных структур. Антитела, имеющие по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 98% идентичности (как рассчитано с использованием способов, известных в данной области техники и описанных в данном документе) с переменными областями AC10, также включены в данное изобретение и предпочтительно содержат CDR из AC10. Антитела

согласно данному изобретению также могут быть описаны или указаны с точки зрения их аффинности связывания с CD30. Предпочтительные аффинности связывания включают аффинности связывания с константой диссоциации или K_d менее 5×10^{-2} М, 10^{-2} М, 5×10^{-3} М, 10^{-3} М, 5×10^{-4} М, 10^{-4} М, 5×10^{-5} М, 10^{-5} М, 5×10^{-6} М, 10^{-6} М, 5×10^{-7} М, 10^{-7} М, 5×10^{-8} М, 10^{-8} М, 5×10^{-9} М, 10^{-9} М, 5×10^{-10} М, 10^{-10} М, 5×10^{-11} М, 10^{-11} М, 5×10^{-12} М, 10^{-12} М, 5×10^{-13} М, 10^{-13} М, 5×10^{-14} М, 10^{-14} М, 5×10^{-15} М, или 10^{-15} М.

Антитела также включают производные, которые модифицированы, то есть ковалентным присоединением любого типа молекулы к антителу, так что ковалентное присоединение не мешает антителу связываться с CD30 или оказывать цитостатический или цитотоксический эффект на клетки болезни Ходжкина. Например, но не в качестве ограничения, производные антител включают антитела, которые были модифицированы, например, путем гликозилирования, ацетилирования, пегилирования, фосфилирования, амидирования, дериватизации известными защитными/блокирующими группами, протеолитического расщепления, связывания с клеточным лигандом или другим белком и т. д. Любые из многочисленных химических модификаций могут быть выполнены с помощью известных методик, включая, но не ограничиваясь этим, специфическое химическое расщепление, ацетилирование, формилирование, метаболический синтез туникамицина и т. д. Кроме того, производное может содержать одну или более неклассических аминокислот.

Антитела согласно изобретению могут быть получены любым подходящим способом, известным в данной области техники.

Изобретение, кроме того, обеспечивает нуклеиновые кислоты, содержащие нуклеотидную последовательность, кодирующую белок, включая, но не ограничиваясь этим, белок согласно изобретению и его фрагменты. Нуклеиновые кислоты согласно изобретению предпочтительно кодируют одну или более CDR из антител, которые связываются с CD30 и оказывают цитотоксический или цитостатический эффекты на клетки HD. Иллюстративные нуклеиновые кислоты согласно изобретению содержат SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:13, или SEQ ID NO:15. Нуклеиновые кислоты переменных областей согласно изобретению содержат SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 9. (См. Таблицу А).

Таблица А

МОЛЕКУЛА	НУКЛЕОТИД ИЛИ АМИНОКИСЛОТА	SEQ ID NO
Варибельная область тяжелой цепи AC10	Нуклеотид	1
Варибельная область тяжелой цепи AC10	Аминокислота	2
CDR1 тяжелой цепи AC10 (H1)	Нуклеотид	3
CDR1 тяжелой цепи AC10 (H1)	Аминокислота	4
CDR2 тяжелой цепи AC10 (H2)	Нуклеотид	5
CDR2 тяжелой цепи AC10 (H2)	Аминокислота	6

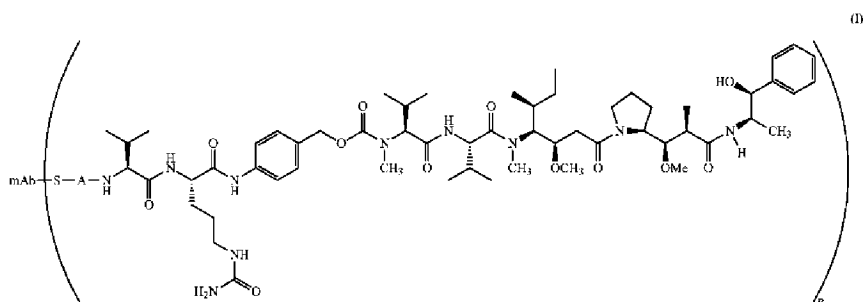
CDR3 тяжелой цепи AC10 (H3)	Нуклеотид	7
CDR3 тяжелой цепи AC10 (H3)	Аминокислота	8
Вариабельная область легкой цепи AC10	Нуклеотид	9
Вариабельная область легкой цепи AC10	Аминокислота	10
CDR1 легкой цепи AC10 (L1)	Нуклеотид	11
CDR1 легкой цепи AC10 (L1)	Аминокислота	12
CDR2 легкой цепи AC10 (L2)	Нуклеотид	13
CDR2 легкой цепи AC10 (L2)	Аминокислота	14
CDR3 легкой цепи AC10 (L3)	Нуклеотид	15
CDR3 легкой цепи AC10 (L3)	Аминокислота	16

В различных вариантах осуществления антитело представляет собой антитело IgG, например, антитело IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4, предпочтительно антитело IgG1.

Конъюгаты антитело-лекарственное средство

В данном документе рассматривается применение конъюгатов антитело-лекарственное средство, содержащих анти-CD30 антитело, ковалентно связанное с ММАЕ через линкер MC-vc-PAB. Конъюгаты антитело-лекарственное средство доставляют субъекту в виде фармацевтической композиции. Конъюгаты анти-CD30 антитело-лекарственное средство описаны в патенте США № 9211319, включенном в данный документ посредством ссылки.

В различных вариантах осуществления конъюгаты анти-CD30 антитело-лекарственное средство согласно данному изобретению имеют формулу:



или его фармацевтически приемлемая соль; где: мкАт представляет собой анти-CD30 антитело, S представляет собой атом серы в антителе, А представляет собой единицу вставки, р равно от около 3 до около 5.

Содержание лекарственного средства представлено р, средним числом молекул лекарственного средства на антитело в фармацевтической композиции. Например, если р равно около 4, среднее содержание лекарственного средства с учетом всех антител, присутствующих в фармацевтической композиции, составляет около 4. Р находится в диапазоне от около 3 до около 5, более предпочтительно от около 3,6 до около 4,4, еще более предпочтительно от около 3,8 до около 4,2. Р может равняться около 3, около 4 или около 5. Среднее количество лекарственного средства на антитело при составлении смеси для реакций конъюгации может быть охарактеризовано обычными методами, такими как масс-спектропия, анализ на основе ИФА и ВЭЖХ. Также может быть определено количественное распределение конъюгатов антитело-лекарственное средство в пересчете на р. В некоторых случаях разделение, очистка и характеристика гомогенных конъюгатов антитело-лекарственное средство, где р равно определенному значению для конъюгатов антитело-лекарственное средство с другим содержанием лекарственного средства, могут

быть достигнуты с помощью таких методов, как обращенно-фазовая ВЭЖХ или электрофорез.

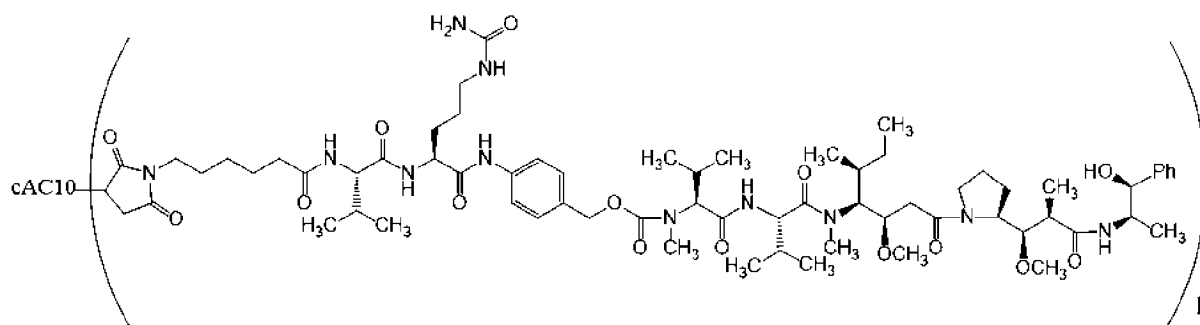
Единица вставки (A) способна связывать единицу антитела с аминокислотной единицей валин-цитруллин через сульфгидрильную группу антитела. Сульфгидрильные группы могут быть получены, например, путем восстановления межцепочечных дисульфидных связей анти-CD30 антитела. Например, единица вставки может быть связана с антителом через атомы серы, образующиеся при восстановлении межцепочечных дисульфидных связей антитела. В некоторых вариантах осуществления единицы вставок связаны с антителом исключительно через атомы серы, образующиеся при восстановлении межцепочечных дисульфидных связей антитела. В некоторых вариантах осуществления сульфгидрильные группы могут быть получены при помощи реакции аминогруппы лизиновой части анти-CD30 антитела с 2-иминотиоланом (реагент Трота) или другими реагентами, генерирующими сульфгидрил. В определенных вариантах осуществления анти-CD30 антитело представляет собой рекомбинантное антитело и сконструировано для переноса одного или более лизинов. В некоторых других вариантах осуществления рекомбинантное анти-CD30 антитело сконструировано для переноса дополнительных сульфгидрильных групп, например, дополнительных цистеинов.

Синтез и структура ММАЕ описаны в патенте США № 6884869, включенном в данный документ посредством ссылки в полном объеме и для всех целей. Синтез и структура иллюстративных единиц вставки, и способы получения конъюгатов антитело-лекарственное средство описаны, например, в публикациях США №№ 2006/0074008 и 2009/0010945, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Иллюстративные единицы вставок описаны в квадратных скобках Формул IIIa и IIIb из патента США 9211319 и включены в данный документ посредством ссылки.

В различных вариантах осуществления конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство содержит монометилауристатин E и расщепляемый протеазой линкер. Предполагается, что расщепляемый протеазой линкер состоит из тиолреактивного спейсера и дипептида. В различных вариантах осуществления расщепляемый протеазой линкер состоит из тиолреактивного малеимидокапроильного спейсера, дипептида валина-цитруллина и *n*-амино-бензилоксикарбонильного спейсера.

В предпочтительном варианте осуществления конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство представляет собой брентуксимаб ведотин, имеющий структуру:



Брентуксимаб ведотин представляет собой направленный на CD30 конъюгат антитело-лекарственное средство, состоящий из трех компонентов: (i) химерного антитела IgG1 сAC10, специфичного в отношении человеческого CD30, (ii) разрушающего микротрубочки агента MMAE и (iii) расщепляемого протеазой линкера, который ковалентно присоединяет MMAE к сAC10. Отношение лекарственное средство к антителу или содержание лекарственного средства представлено при помощи «p» в структуре брентуксимаба ведотина и находится в диапазоне целочисленных значений от 1 до 8. Среднее содержание препарата брентуксимаба ведотина в фармацевтической композиции составляет около 4.

Способы применения

В данном документе предложены улучшенные способы введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство. В данном документе описаны способы снижения нежелательных явлений у субъекта, страдающего от гемобластоза, во время применения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, необязательно в комбинации со схемой химиотерапии. В различных вариантах осуществления схема химиотерапии состоит в основном из доксорубина, винбластина и/или дакарбазина, предпочтительно в качестве терапии A+AVD.

Дополнительные химиотерапевтические агенты раскрыты в следующей таблице и могут применяться отдельно или в комбинации с одним или более дополнительными химиотерапевтическими агентами, которые, в свою очередь, также могут вводиться в комбинации с конъюгатом анти-CD30 антитело-лекарственное средство.

Химиотерапевтические агенты

<u>Алкилирующие агенты</u>	<u>Натуральные продукты</u>
<u>Азотистые иприты</u>	<u>Антимитотические лекарственные средства</u>
мехлорэтамин	<u>Таксаны</u>
циклофосфамид	паклитаксел
ифосфамид	Алкалоид барвинка розового
мелфалан	винбластин (VLB)
хлорамбуцил	винкристин
<u>Нитрозомочевины</u>	виндезин
кармустин (BCNU)	

ломустин (CCNU)	винорелбин
семустин (метил-CCNU)	Таксотер® (доцетаксел)
<u>Этиленимин/метил-меламин</u>	эстрамустин
триэтиленмеламин (ТЕМ)	эстрамустина фосфат
триэтилентioфосфорамид	<u>Эпиподофилотоксины</u>
(тиотепа)	этопозид
гексаметилмеламин	тенипозид
(НММ, алтретамин)	<u>Антибиотики</u>
<u>Алкилсульфонаты</u>	актиномицин D
бусульфан	дауномицин (рубидо-муцин)
<u>Триазины</u>	доксорубицин (адриа-муцин)
дакарбазин (DTIC)	митоксантрон
<u>Антиметаболиты</u>	идарубицин
<u>Аналоги фолиевой кислоты</u>	эпирубицин
метотрексат	валрубицин
Триметрексат	блеомицин
Пеметрексед	спликомицин (митрамицин)
(Многонаправленный антифолат)	митомицин C
<u>Аналоги пиримидина</u>	дактиномицин
5-фторурацил	афидиколин
фтордезоксисуридин	<u>Ферменты</u>
гемцитабин	L-аспарагиназа
цитозинарабинозид	L-аргиназа
(АгаС, цитарабин)	<u>Радиосенсибилизирующие средства</u>
5-азацитидин	метронидазол
2,2'- дифтордеокси-цитидин	мизонидазол
<u>Аналоги пурина</u>	десметилмизонидазол
6-меркаптопурин	пимонидазол
6-тиогуанин	этанидазол
азатиоприн	ниморазол
2'-дезоксикоформин	RSU 1069
(пентостатин)	EO9
эритрогидроксинонил-аденин (EHNA)	RB 6145
флударабина фосфат	SR4233
2-хлордезоксиаденозин	никотинамид

(кладрибин, 2-CdA)	5-бромдезоксисуридин
<u>Ингибиторы топоизомеразы I типа</u>	5-йоддезоксисуридин
камптотецин	бромдезоксцитидин
топотекан	<u>Прочие агенты</u>
иринотекан	бисфосфонаты
<u>Модификаторы биологического ответа</u>	<u>Ингибитор RANKL</u>
Г-КСФ	деносумаб
ГМ-КСФ	<u>Координационные комплексы платины</u>
<u>Агенты дифференциации</u>	цисплатин
производные ретиноевой кислоты	карбоплатин
<u>Гормоны и антагонисты</u>	оксалиплатин
<u>Адренокортикостероиды/антагонисты</u>	антрацендион
кальцитонин	митоксантрон
преднизон и эквиваленты	<u>Замещенная мочевины</u>
дексаметазон	гидроксимочевина
аминоглютетимид	<u>Производные метилгидразина</u>
<u>Прогестины</u>	N-метилгидразин (МН)
капроат гидроксипрогестерона	прокарбазин
ацетат медроксипрогестерона	<u>Адренокортикальный супрессор</u>
мегестрола ацетат	митотан (o, p' - DDD)
<u>Эстрогены</u>	аминоглютетимид
диэтилстильбэстрол	<u>Цитокины</u>
этинилэстрадиол/эквиваленты	интерферон (α , β , γ)
<u>Антиэстроген</u>	интерлейкин-2
тамоксифен	<u>Фотосенсибилизирующие средства</u>
<u>Андрогены</u>	производные гематопорфирина
пропионат тестостерона	Фотофрин®
флуоксиместерон/эквиваленты	производные бензопорфирина
<u>Антиандрогены</u>	Nre6
флутамид	этиопорфирин олова (SnET2)
аналоги гонадотропин-высвобождающего	феоборид-а
гормона	бактериохлорофилл-а
лейпрорелин	нафталоцианины
<u>Нестероидные антиандрогены</u>	фталоцианины
флутамид	фталоцианины цинка

Ингибиторы гистондеацетилазы	<u>Радиоактивное излучение</u>
Воринолат	Рентгеновские лучи
Ромидеписин	ультрафиолетовое излучение
	гамма-излучения
	излучение в видимой области спектра
	инфракрасное излучение
	микроволновое излучение

Гемобластоз относится к злокачественной опухоли, которая начинается в кроветворной ткани или в клетках иммунной системы. Гематологическая злокачественная опухоль, экспрессирующая CD30, относится к гематологической злокачественной опухоли, которая экспрессирует антиген CD30. Антиген CD30 экспрессируется в большом количестве на опухолевых клетках отдельных лимфом и лейкозов. Гемобластозы, такие как классическая лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, анапластическая крупноклеточная лимфома и Т-клеточная лимфома кожи (ТКЛК), являются примерами гемобластоза, который можно лечить с помощью настоящих способов.

В любом из аспектов или вариантов осуществления в данном документе способы в данном документе обеспечивают лечение субъекта, которому недавно поставлен диагноз и который ранее не лечился от гемобластоза, или субъекта, у которого возник рецидив. Предполагается, что у субъекта имеется распространенная классическая лимфома Ходжкина (например, стадия III или стадия IV).

В различных вариантах осуществления данное описание обеспечивает способ лечения субъекта, имеющего распространенную (3/4 степени тяжести), недавно диагностированную классическую лимфому Ходжкина (ХЛ), включающий применение эффективного количества композиции, содержащей брентуксимаб ведотин (А), в комбинации с химиотерапией, в основном состоящей из доксорубина, винбластина и дакарбазина (терапия AVD), при этом брентуксимаб ведотин вводят в дозе 1,2 мг/кг, доксорубин вводят в дозе 25 мг/м², винбластин вводят в дозе 6 мг/м² и дакарбазин вводят в дозе 375 мг/м², причем брентуксимаб ведотин вводят в течение 1 часа после введения терапии AVD. В данном документе показано, что вышеуказанное лечение, по-видимому, имеет повышенную эффективность у субъектов, характеризующихся одним или более из следующего: (1) Лимфома Ходжкина 4-й стадии, (2) ХЛ, охватывающая по меньшей мере 1 внеузловую зону, например, по меньшей мере 1, 2 или 3 внеузловых зон, (3) Международный прогностический индекс от 4 до 7 [4, 5, 6, 7], (4) функциональный статус по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) до начала терапии 2 или менее, (5) возраст менее 60 лет или менее 65 лет. Способы, описанные в данном документе, дополнительно обеспечивают выживаемость без прогрессирования (ВБП) у субъекта после терапии сохраняется в течение более 1 года. В различных вариантах осуществления выживаемость без прогрессирования (ВБП) субъекта после терапии сохраняется в течение приблизительно 2 лет. В некоторых вариантах

осуществления после четырех-шести циклов терапии A+AVD субъект имеет 3 или менее, или 2 или менее балла по шкале Довиль. В некоторых вариантах осуществления после двух циклов терапии [то есть четырех введений] субъект имеет балл по шкале Довиль 1 или 2.

Периферическая нейропатия

Периферическая нейропатия развивается в результате повреждения периферической нервной системы во время лечения конъюгатом анти-CD30 антитело-лекарственное средство. Симптомы включают онемение или покалывание, ощущения покалывания (парестезии) и мышечной слабости. Повреждение двигательного нерва чаще всего связано с мышечной слабостью.

В данном документе предложен способ лечения субъекта, у которого проявляется периферическая нейропатия 2 степени тяжести или выше после начала введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, например, брентуксимаба ведотина в дозе 1,2 мг/кг или более, включающий введение анти-CD30 антитело-лекарственное средство в дозе 0,9 мг/кг. В различных вариантах осуществления, когда у субъекта проявляется нейропатия 3 степени тяжести, введение лекарственного конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, например, брентуксимаба ведотина, приостанавливают до тех пор, пока периферическая нейропатия не снизится до 2 степени тяжести или менее, а затем вводят до 0,9 мг/кг конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления уменьшенная доза 0,9 мг/кг вводится до максимальной дозы 90 мг каждые 2 недели.

В различных вариантах осуществления, когда у субъекта проявляется нейропатия 3-й степени тяжести, введение конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство снижают, например, до 0,9 мг/кг, пока периферическая нейропатия не снизится до 2-й степени тяжести или менее, а затем вводят или поддерживают дозу в 0,9 мг/кг конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта проявляется периферическая нейропатия 2 или 3 степени тяжести после начала введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство в дозе 1,8 мг/кг. В различных вариантах осуществления у субъекта проявляется периферическая нейропатия 2 или 3 степени тяжести после начала введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство в дозе 1,2 мг/кг, необязательно в комбинации с химиотерапией, состоящей по существу из доксорубина, винбластина и дакарбазина (AVD), в виде комбинированной терапии.

В определенных вариантах осуществления дозу конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство увеличивают до 1,8 мг/кг или 1,2 мг/кг после того, как периферическая нейропатия 2-й или 3-й степени тяжести ослабляется до 1-й степени тяжести или менее, причем если дозу увеличивают до 1,2 мг/кг, введение необязательно осуществляют в комбинации с химиотерапией, состоящей в основном из терапии доксорубином, винбластином и дакарбазином (AVD), в виде комбинированной терапии. В некоторых вариантах осуществления, когда периферическая нейропатия относится ко 2-

й степени тяжести, сниженную дозу 0,9 мг/кг вводят до максимальной дозы 90 мг каждые 2 недели.

Способы измерения нейропатии известны в данной области техники и используются лечащим врачом для мониторинга и диагностики нейропатии у субъекта, получающего терапию конъюгатом анти-CD30 антитело-лекарственное средство. Например, Национальный информационный онкологический центр - Критерии общей токсичности (NCIC-CCT) описывает PN 1 степени тяжести, характеризующуюся легкой парестезией и/или потерей глубокого сгибания сухожилий; PN 2 степени тяжести, характеризующуюся слабой или умеренной объективной потерей чувствительности и/или умеренной парестезией; PN 3 степени тяжести, характеризующуюся потерей чувствительности и/или парестезиями, которые мешают функционированию организма. PN 4 степени тяжести характеризуется параличом.

В различных вариантах осуществления, если конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство вводят в дозе 1,2 мг/кг с комбинированной терапией AVD, комбинированную терапию применяют каждые две недели. Например, комбинированную терапию применяют на 1-е и 15-е сутки 28-суточного цикла.

В различных вариантах осуществления конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство+комбинированную терапию AVD применяют не более шести циклов, например, от 4 до 6 циклов или в течение 4, 5 или 6 циклов.

Предполагается, что терапию проводят до тех пор, пока ПЭТ-сканирование не определит отсутствие опухоли или ее прогрессирование. Если после завершения лечения, например, 4-6 циклов, ПЭТ-сканирование все еще демонстрирует какую-нибудь опухоль, лечащий врач может при необходимости повторить курс лечения до тех пор, пока ПЭТ-сканирование не будет отрицательным или не покажет замедление или отсутствие прогрессирования опухоли. Повторение циклов может начаться после перерыва или через 1, 2, 3, 4, 5, 6 или более недель после начального лечения при помощи терапии A+AVD.

В различных вариантах осуществления конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство, например, брентуксимаб ведотин, вводят при помощи внутривенной инфузии в течение 30 минут. В некоторых вариантах осуществления конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство применяют в дозе от 1,2 мг/кг, до максимум 120 мг, в комбинации с терапией AVD.

Данное лечение полезно для лечения периферической моторной нейропатии или периферической сенсорной нейропатии. Данное лечение уменьшает один или более симптомов периферической нейропатии, включая, но не ограничиваясь этим, парестезию, гипестезию, полинейропатию, мышечную слабость и демиелинизирующую полинейропатию.

В различных вариантах осуществления дозу конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство откладывают на одну или две недели, если появляется периферическая нейропатия, и терапию продолжают, когда нейропатия проходит или определена как 2 степени тяжести или менее, или 1 степени тяжести или менее.

Нейтропения

Нейтропения является распространенным побочным эффектом схем химиотерапии и является результатом истощения нейтрофилов в крови у пациентов, получающих химиотерапевтическое лечение. Нейтропения также наблюдается при лечении брентуксимабом ведотином. Нейтропения, как правило, диагностируется на основании уровня нейтрофилов в крови. Например, нейтропения 3 степени тяжести относится к абсолютному количеству нейтрофилов в крови [АКН] $<1,0 \times 10^9/\text{л}$; нейтропения 4-й степени тяжести относится к абсолютному количеству нейтрофилов в крови [АКН] $<0,5 \times 10^9/\text{л}$, фебрильная нейтропения относится к нейтропении с лихорадкой, у субъекта, имеющего температуру в ротовой полости $\geq 38,3^\circ \text{C}$ или $\geq 38,0^\circ \text{C}$ в течение >1 часа однократно, с нейтропенией 3/4 степени тяжести.

В данном документе предполагается, что субъекты, получающие конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство, например, брентуксимаб ведотин, или конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство, в комбинации с химиотерапией, такой как комбинированная терапия AVD, получают факторы, стимулирующие гранулопоэз, профилактически, начиная с цикла 1 введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, например, в качестве первичной профилактики. Иллюстративные факторы, стимулирующие гранулопоэз, включают гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), производные Г-КСФ или гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ). Коммерчески доступными Г-КСФ, предназначенными для применения в данном документе, являются филграстим (NEUPOGEN®) и пегфилграстим (NEULASTA®). Коммерчески доступный ГМ-КСФ доступен как сарграмостим (LEUKINE®).

В данном документе предложен способ лечения гемобластоза у субъекта, включающий введение конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство и профилактическое введение фактора, стимулирующего гранулопоэз, начиная с цикла 1 введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, при этом фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят в пределах 1 суток или в пределах 7 суток после начала цикла 1 введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство. В дополнительных вариантах осуществления фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят от 1 или 2 до 5 суток после начала цикла 1 введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство. В различных вариантах осуществления фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят через около 24-36 часов после каждого введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, необязательно конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство в комбинации со схемой химиотерапии, описанной в данном документе. В различных вариантах осуществления фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят через 24-36 часов после каждого введения, например, после каждой дозы конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство.

В некоторых вариантах осуществления данный способ представляет собой способ уменьшения нежелательных явлений, связанных с введением конъюгата анти-CD30

антитело-лекарственное средство, например, нейтропении, фебрильной нейтропении, числа случаев инфекций, гипертермий, желудочно-кишечных расстройств, таких как запор, рвота, диарея, стоматит, боль в животе, расстройств нервной системы, таких как периферическая сенсорная нейропатия, периферическая моторная нейропатия, болезни костно-мышечной системы, такие как боль в костях, боль в спине, респираторных нарушений, таких как одышка, и других нежелательных явлений, таких как снижение массы, повышенная аланинаминотрансфераза, сниженный аппетит и/или бессонница. В некоторых вариантах осуществления данный способ представляет собой способ уменьшения нейтропении, и/или фебрильной нейтропении, и/или числа случаев инфекций, связанных с введением конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство.

Также предложен способ снижения числа случаев инфекции у субъекта, получающего конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство, включающий введение субъекту фактор, стимулирующий гранулопоэз, в количестве, эффективном для уменьшения инфекций, при этом фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят от 1 до 7 суток после начала цикла 1 введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство. Фактор, стимулирующий гранулопоэз, также можно вводить от 1 до 7 суток, или от 1 или 2 до 5 суток после начала цикла 1 введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство. В различных вариантах осуществления фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят через около 24-36 часов после каждого введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, необязательно конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство в комбинации со схемой химиотерапии, описанной в данном документе. В различных вариантах осуществления фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят через 24-36 часов после каждого введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство.

Также рассматривается способ снижения числа случаев нейтропении и/или фебрильной нейтропении у субъекта, получающего лечение конъюгатом анти-CD30 антитело-лекарственное средство, включающий введение субъекту фактора, стимулирующего гранулопоэз, при котором стимулирующий фактор вводят от 1 до 7 суток после начала цикла 1 введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, необязательно от 1 или 2 до 5 суток после начала цикла 1 введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство. В различных вариантах осуществления субъект имеет фебрильную нейтропению и ему 60 лет или больше. В различных вариантах осуществления фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят через около 24-36 часов после каждого введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, необязательно конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство в комбинации со схемой химиотерапии, описанной в данном документе. В различных вариантах осуществления фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят через 24-36 часов после каждого введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство.

Далее рассматривается способ, в котором фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят от 1 до 7 суток после второго или последующего введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят от 1 или 2 до 5 суток после второго или последующего введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство. В различных вариантах осуществления фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят через около 24-36 часов после каждого введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, необязательно конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство в комбинации со схемой химиотерапии, описанной в данном документе. В различных вариантах осуществления фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят через 24-36 часов после каждого введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство.

В различных вариантах осуществления субъект, который ранее не получал терапию конъюгатом анти-CD30 антитело-лекарственное средство. В различных вариантах осуществления у субъекта не возникла связанная с проводимым лечением нейтропения 3-4 степени тяжести после введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство.

Предполагается, что фактор, стимулирующий гранулопоэз, представляет собой гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ). Предполагается, что Г-КСФ представляет собой Г-КСФ пролонгированного действия или не представляет собой Г-КСФ пролонгированного действия.

В различных вариантах осуществления, когда стимулирующим фактором не является GCSF пролонгированного действия, например, филграстим, его можно вводить от 1 до 7 суток, от 1 до 5 суток или от 1 до 3 суток после начала цикла 1 введения конъюгата анти-CD30 антитело лекарственное средство, например, в суточных дозах. В некоторых вариантах осуществления Г-КСФ вводят на 2, 3, 4, 5, 6 и/или 7 сутки после конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство или терапии A+AVD. В различных вариантах осуществления филграстим вводят в дозе от 5 мкг/кг/сутки до 10 мкг/кг/сутки в течение по меньшей мере 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 13 или 14 суток.

Пегфилграстим представляет собой пегилированную форму филграстима пролонгированного действия, которая имеет более длительный период полужизни *in vivo*. В различных вариантах осуществления пегфилграстим вводят в дозе 6 мг/доза от 1 до 5 суток после лечения конъюгатом анти-CD30 антитело-лекарственное средство или необязательно после терапии A+AVD. В некоторых вариантах осуществления Г-КСФ вводят в однократной или многократной дозе в тот же день, на 2, 3, 4 или 5 сутки после конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство или терапии A+AVD. В различных вариантах осуществления Г-КСФ вводят от около 24 часов до около 36 часов после каждого введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство, необязательно конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство в комбинации со схемой химиотерапии, описанной в данном документе. В различных вариантах

осуществления Г-КСФ вводят через 24-36 часов после каждого введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство.

В различных вариантах осуществления фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят внутривенно или подкожно. Предполагается, что фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят в однократной дозе или многократных дозах, например, в многократных суточных дозах.

Предполагается, что субъекту, получающему фактор, стимулирующий гранулопоэз, и конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство, также может быть назначен антибиотик для решения проблем, связанных с фебрильной нейтропенией и/или инфекцией. Примеры предполагаемых антибиотиков включают те, которые известны в данной области техники, такие как цефалоспорин, сульфаметоксазол/триметоприм, ACYCOLOVIR®, FLUCANAZOLE® или INTRACONAZOLE®.

В различных вариантах осуществления конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство вводят каждые 3 недели. В различных вариантах осуществления, если субъект получает 1,8 мг/кг конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство каждые три недели, дозу можно уменьшить до 1,2 мг/кг, максимум до 120 мг каждые две недели, чтобы ослабить нейтропению, например, нейтропению 4 степени тяжести.

В различных вариантах осуществления конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство вводят каждые 2 недели, например, на 1-е и 15-е сутки 28-суточного цикла. В различных вариантах осуществления конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство вводят в течение не более шести циклов. В различных вариантах осуществления конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство вводят в течение четырех-шести циклов. Необязательно, когда конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство вводят каждые 2 недели, схема дополнительно включает применение химиотерапии, состоящей по существу из доксорубина, винбластина и дакарбазина (AVD), в качестве комбинированной терапии, в тот же день, что терапию и анти-CD30 антителом.

В различных вариантах осуществления гемобластоз выбирают из группы, состоящей из классической лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, Т-клеточной лимфомы кожи (ТКЛК) и анапластической крупноклеточной лимфомы (АККЛ).

В различных вариантах осуществления гемобластоз представляет собой классическую лимфому Ходжкина. В различных вариантах осуществления гемобластоз представляет собой классическую лимфому Ходжкина стадии III или IV. В различных вариантах осуществления гемобластоз у субъекта не лечили.

В различных вариантах осуществления анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) представляет собой системную анапластическую крупноклеточную лимфому (сАККЛ).

В различных вариантах осуществления Т-клеточная лимфома кожи (ТКЛК) представляет собой грибовидный микоз (ГМ). В различных вариантах осуществления грибовидный микоз (ГМ) представляет собой CD30-положительный грибовидный микоз

(ГМ). В различных вариантах осуществления Т-клеточная лимфома кожи (ТКЛК) представляет собой первичную анапластическую крупноклеточную лимфому кожи (пАККЛК).

В различных вариантах осуществления субъект получил предварительную системную терапию или предварительное облучение.

В различных вариантах осуществления субъекту с грибовидным микозом или первичной анапластической крупноклеточной лимфомой кожи применяют терапию, включающую конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство в дозе 1,8 мг/кг каждые три недели.

Кроме того, предполагается, что после завершения терапии конъюгатом анти-CD30 антитело-лекарственное средство, как описано в данном документе, необязательно в комбинации со схемой химиотерапии, субъект может получать дополнительное лечение для устранения одного или более симптомов рака, которые остаются в конце лечения, или может быть рефрактерным к терапии, описанной в данном документе. Такие способы лечения включают, но не ограничиваются ими, хирургическое вмешательство, лучевую терапию, протонную терапию, трансплантацию стволовых клеток и/или дополнительные химиотерапевтические схемы.

Составы

Различные системы доставки могут быть использованы для введения конъюгатов антитело-лекарственное средство. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления данного изобретения введение соединения конъюгата антитело-лекарственное средство осуществляют путем внутривенной инфузии. В некоторых вариантах осуществления введение осуществляют путем внутривенной инфузии в течение 30 минут, 1 часа или двух часов.

Соединение конъюгат антитело-лекарственное средство можно вводить в виде фармацевтической композиции, содержащей один или более фармацевтически совместимых ингредиентов. Например, фармацевтическая композиция, как правило, содержит один или более фармацевтически приемлемых носителей, например, носителей на водной основе (например, стерильные жидкости). Вода является более типичным носителем, когда фармацевтическую композицию вводят внутривенно.

Композиция, если необходимо, может также содержать, например, соли солевых растворов, буферы, соли, неионогенные детергенты и/или сахара. Примеры подходящих фармацевтических носителей описаны в "Remington's Pharmaceutical Sciences", E. W. Martin. Составы соответствуют способу применения.

Данное изобретение обеспечивает, например, фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективное количество конъюгата антитело-лекарственное средство, буферный агент, необязательно криопротектор, необязательно наполнитель, необязательно соль и необязательно поверхностно-активное вещество. В композицию могут быть добавлены дополнительные агенты. Один агент может выполнять несколько функций. Например, сахар, такой как трегалоза, может действовать как в качестве

криопротектора, так и в качестве объемообразующего агента. Любые подходящие фармацевтически приемлемые буферные агенты, поверхностно-активные вещества, криопротекторы и объемообразующие агенты могут быть использованы в соответствии с данным изобретением.

В дополнение к обеспечению способов лечения гемобластоза данное изобретение обеспечивает составы конъюгата антитело-лекарственное средство, включая составы конъюгата лекарственного средства, которые подверглись лиофилизации, или другим способам сохранения белка, а также составы антитело-лекарственное средство, которые не подвергались лиофилизации.

В некоторых вариантах осуществления состав конъюгата антитело-лекарственное средство содержит (i) около 1-25 мг/мл, от около 3 до около 10 мг/мл конъюгата антитело-лекарственное средство или около 5 мг/мл (например, конъюгата антитело-лекарственное средство формулы I или его фармацевтически приемлемой соли), (ii) около 5-50 мМ, предпочтительно от около 10 мМ до около 25 мМ буфера, выбранного из цитратного, фосфатного или гистидинового буфера или их комбинаций, предпочтительно цитрата натрия, фосфата калия, гистидина, гидрохлорида гистидина или их комбинаций, (iii) от около 3% до около 10% сахарозы или трегалозы или их комбинации, (iv) необязательно от около 0,05 до 2 мг/мл поверхностно-активного вещества, выбранного из полисорбата 20 или полисорбата 80 или их комбинации; и (v) вода, причем pH композиции составляет от около 5,3 до около 7, предпочтительно около 6,6.

В некоторых вариантах осуществления состав конъюгата антитело-лекарственное средство будет содержать от около 1-25 мг/мл, от около 3 до около 10 мг/мл, предпочтительно около 5 мг/мл конъюгата антитело-лекарственное средство, (ii) от около 10 мМ до около 25 мМ буфера, выбранного из цитрата натрия, фосфата калия, гистидина, гидрохлорида гистидина или их комбинаций, (iii) от около 3% до около 7% трегалозы или сахарозы или их комбинации, необязательно (iv) от около 0,05 до около 1 мг/мл. поверхностно-активного вещества, выбранного из полисорбата 20 или полисорбата 80, и (v) воду, при этом pH композиции составляет от около 5,3 до около 7, предпочтительно около 6,6.

В некоторых вариантах осуществления состав конъюгата антитело-лекарственное средство будет содержать около 5 мг/мл конъюгата антитело-лекарственное средство, (ii) от около 10 мМ до около 25 мМ буфера, выбранного из цитрата натрия, фосфата калия, гистидина, гидрохлорида гистидина или их комбинаций, (iii) от около 3% до около 7% трегалозы, необязательно (iv) от около 0,05 до около 1 мг/мл поверхностно-активного вещества, выбранного из полисорбата 20 или полисорбата 80, и (v) воду, при этом pH композиции составляет от около 5,3 до около 7, предпочтительно около 6,6.

Любой из составов, описанных выше, может храниться в жидкой или замороженной форме и может быть необязательно подвергнут процессу консервации. В некоторых вариантах осуществления описанные выше составы лиофилизируют, то есть они подвергаются лиофилизации. В некоторых вариантах осуществления описанные выше

составы подвергают процессу консервации, например, лиофилизации, и затем восстанавливают с использованием подходящей жидкости, например, воды. Под термином «лиофилизированная» подразумевается, что композиция была высушена сублимацией в вакууме. Лيوфилизация обычно достигается путем замораживания конкретного состава, так что растворенные вещества отделяются от растворителя(ей). Растворитель затем удаляют путем сублимации (то есть первичной сушки) и затем путем десорбции (то есть вторичной сушки).

Составы согласно данному изобретению можно использовать со способами, описанными в данном документе, или с другими способами лечения заболевания. Составы конъюгата антитело-лекарственное средство могут быть дополнительно разбавлены перед введением субъекту. В некоторых вариантах осуществления составы разбавляют физиологическим раствором и хранят в пакетах или шприцах для внутривенного введения до введения субъекту. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления способы лечения гемобластоза у субъекта будут включать введение нуждающемуся в этом субъекту еженедельной дозы фармацевтической композиции, содержащей конъюгаты антитело-лекарственное средство, имеющие формулу I, при этом вводимая доза конъюгатов антитело-лекарственное средство составляет от около 1,8 мг/кг или 1,2 мг/кг массы тела субъекта до 0,9 мг/кг массы тела субъекта, и фармацевтическую композицию вводят в течение по меньшей мере трех недель, и при этом конъюгаты лекарственное средство-антитело перед введением субъекту присутствовали в составе, содержащем (i) около 1-25 мг/мл, предпочтительно от около 3 до около 10 мг/мл конъюгата антитело-лекарственное средство (ii) около 5-50 мМ, предпочтительно от около 10 мМ до около 25 мМ буфера, выбранного из цитрата натрия, фосфата калия, гистидина, гидрохлорида гистидина или их комбинаций, (iii) от около 3% до около 10% сахарозы или трегалозы, или их комбинаций, (iv) необязательно от около 0,05 до 2 мг/мл поверхностно-активного вещества, выбранного из полисорбата 20 или полисорбата 80 или их комбинаций; и (v) воду, при этом pH композиции составляет от около 5,3 до около 7, предпочтительно около 6,6.

Составы химиотерапевтических средств, предполагаемых для применения в данном документе, включая доксорубицин, винбластин и дакарбазин, предложены в том виде, в котором они обычно используются при лечении онкологических заболеваний. Например, доксорубицин, винбластин и дакарбазин коммерчески доступны и одобрены FDA США и другими регулирующими органами для применения при лечении пациентов с множественными типами рака.

Данное изобретение также обеспечивает наборы для лечения гемобластоза. Набор может содержать (а) контейнер, содержащий конъюгат антитело-лекарственное средство и, необязательно, контейнеры, содержащие одно или более из доксорубицина, винбластина или дакарбазина. Такие наборы могут дополнительно содержать, если это необходимо, один или более различных компонентов обычных фармацевтических наборов, такие как, например, контейнеры с одним или более фармацевтически

приемлемыми носителями, дополнительные контейнеры и т. д., что будет очевидно для специалистов в данной области техники. В набор также могут быть включены печатные инструкции в виде вкладышей или этикеток с указанием количества вводимых компонентов, рекомендации по применению и/или рекомендации по смешиванию компонентов.

ПРИМЕРЫ

Пример 1

Это открытое многоцентровое исследование фазы 3 пациентов с ранее нелеченой классической лимфомой Ходжкина стадии III/IV, рандомизированных для получения брентуксимаба, ведотина, доксорубина, винбластин, дакарбина (A+AVD; n=664) или доксорубина, блеомина, винбластин, дакарбина (ABVD; n=670). Первичным существенным параметром была модифицированная выживаемость без прогрессирования (ВБП) для независимой оценки выживаемости, а основным вторичным существенным параметром была общая выживаемость.

Материалы и методы

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. Пациенты были рандомизированы 1: 1 для получения A+AVD (брентуксимаб ведотин 1,2 мг/кг, доксорубин 25 мг/м², винбластин 6 мг/м², дакарбин 375 мг/м²) или ABVD (доксорубин 25 мг/м², блеомин 10 единиц/м², винбластин 6 мг/м², дакарбин 375 мг/м²) внутривенно на 1-е и 15-е сутки каждого 28-суточного цикла в течение 6 циклов. Брентуксимаб ведотин вводили в течение 30 минут, начиная примерно через 1 час после завершения AVD. Уменьшение/модификация дозы описано на Фиг. 7. Пациенты были стратифицированы по регионам (Северная и Южная Америка, и Европа, и Азия) и Международному прогностическому индексу (МПИ)¹⁵ (0-1, и 2-3, и 4-7). Результаты ПЭТ в конце цикла 2 (ПЭТ2) привели к необязательному переходу на альтернативную терапию первой линии по усмотрению лечащего врача для пациентов с оценкой по шкале Довиль,¹⁶ равной 5.

ПАЦИЕНТЫ. Пациенты (≥ 18 лет) с гистологически подтвержденной распространенной (стадия III/IV по Энн Арбор)¹⁷ классической лимфомой Ходжкина в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения¹⁸, ранее не получавших системную химиотерапию/лучевую терапию, отвечали критериям включения. Пациенты должны были иметь функциональный статус по шкале Восточной объединенной группы онкологов ≤ 2 ,¹⁹ и удовлетворительное абсолютное количество нейтрофилов и тромбоцитов, уровни гемоглобина и уровни маркеров функции печени и почек (за исключением пациентов с поражением костного мозга или печени или с синдромом Жильбера). Пациенты с нодулярной лимфомой Ходжкина с лимфоидным преобладанием были непригодны, также как и пациенты с периферической сенсорной/моторной нейропатией, положительным тестом на беременность, известным церебральным/менингеальным синдромом, любыми признаками остаточного заболевания от другого злокачественного новообразования или диагноза другого злокачественного

новообразования в течение 3 лет до первой дозы или клинически значимые сердечно-сосудистые заболевания.

СУЩЕСТВЕННЫЕ ПАРАМЕТРЫ (ENDPOINTS). Первичным существенным параметром была модифицированная выживаемость без прогрессирования (ВБП), определяемая как время до прогрессирования, смерти или свидетельства отсутствия ПР (ПР-полная ремиссия) после завершения терапии первой линии в соответствии с независимой оценкой выживаемости (IRF) с последующей противораковой терапией. Сроки модифицированного явления были датой первого ПЭТ-сканирования после завершения терапии первой линии, демонстрирующей отсутствие ПР, определяемой как балл по шкале Довиль ≥ 3 . При отсутствии прогрессирования заболевания переход на альтернативную терапию первой линии по любой причине до завершения лечения с использованием рандомизированной схемы не рассматривали как явление.

Основным вторичным существенным параметром была общая выживаемость (ОВ), определяемая как время от рандомизации до смерти по любой причине.

ОЦЕНКА. Ответ и прогрессирование оценивали в соответствии с Пересмотренными критериями оценки результатов лечения злокачественных лимфом.²⁰ Сканирование с помощью компьютерной томографии проводили при скрининге, после 2-го цикла, после последней дозы терапии первой линии и в течение периода последующего наблюдения, каждые 3 месяца в течение первого года и 6 месяцев после него. ПЭТ-сканирование проводили в конце цикла 2 и в конце лечения.

Безопасность оценивали по частоте нежелательных явлений, используя медицинский словарь терминологии регулятивной деятельности (MedDRA; версия 19.0) и общую терминологию критериев нежелательных явлений Национального института рака версии 4.03, а также по изменениям показателей жизненно важных функций и результатам клинических лабораторных исследований.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ. При помощи статистических расчетов оценивали 260 явлений модифицированной ВБП, которые потребовались для определения отношения рисков (HR) в 0,67 с 90% - ной мощностью при 1-стороннем уровне значимости 0,025. Исследование основано на следующем предположении: 2-летняя модифицированная ВБП составляет 81% для пациентов в группе A+AVD и 73% для пациентов в группе ABVD. Примерно 1240 пациентов планировали рандомизировать для достижения (с вероятностью 95%) 260 явлений модифицированной ВБП. Первичный существенный параметр обобщали при помощи метода Каплана-Мейера и оценивали с помощью стратифицированного логарифмического рангового критерия. Для оценки HR и 95% доверительного интервала (ДИ) эффекта лечения использовали стратифицированную регрессионную модель Кокса. Факторы стратификации включали регион и оценку МПИ на момент включения в исследование. Промежуточный анализ ОВ должен был быть выполнен (1-сторонний уровень значимости 0,025), если критерий первичного существенного параметра был статистически значимым. Конечный анализ ОВ будет проведен, когда произойдет 112 смертей. Общую ошибку I рода для анализа ОВ будут

контролировать при помощи метода О'Брайена-Флеминга с альфа-затратной функцией Лана-ДеМетса.

Все оценки эффективности проводились в популяции пациентов с назначенным лечением, если не указано иное. Безопасность была проанализирована у пациентов, которые получили по меньшей мере одну дозу исследуемого лекарственного средства (популяцию для оценки безопасности).

Результаты

1334 пациента в 218 исследовательских центрах в 21 стране прошли рандомизацию для получения A+AVD (n=664) или ABVD (n=670) (популяция пациентов с назначенным лечением). В целом, 58% пациентов были мужчинами, у 64% была IV стадия болезни, у 62% было поражение внеузловых зон при постановке диагноза, 58% имели В-симптомы, а средний возраст составлял 36 лет (34% пациентов ≥ 45 лет). Исходные характеристики в целом были хорошо сбалансированы между этими двумя группами [Фиг. 2 (Таблица 1)].

После медианной продолжительности последующего наблюдения в течение 24,9 месяцев (диапазон от 0,0 до 49,3) наблюдали статистически значимую разницу в первичном существенном параметре модифицированной ВБП на IRF в пользу A+AVD по сравнению с ABVD (частота 2-летней модифицированной ВБП 82,1% [95% ДИ от 78,7 до 85,0] и 77,2% [95% ДИ от 73,7 до 80,4] для A+AVD и ABVD, соответственно) (HR, 0,770; 95% ДИ от 0,603 до 0,982; $P=0,035$), что соответствует снижению риска на 23%, при 117 явлениях в группе A+AVD и 146 в группе ABVD (Фиг. 1A). Явления модифицированной ВБП состояли из прогрессирования заболевания (90 против 102), смерти по какой-либо причине (18 против 22) или получения последующей противораковой терапии после неудачного достижения ПР при завершении терапии первой линии (9 против 22) в группах A+AVD и ABVD, соответственно [Фиг. 3 (Таблица 2)]. Большая часть (71%) последующих противораковых терапий состояла из резервной химиотерапии (7/9 A+AVD; 15/22 ABVD), при этом лучевая терапия была назначена оставшейся части обеих групп (Фиг. 8). Большинство явлений были связаны с оценкой по шкале Довиль 4 или 5 для ПЭТ-сканирования в конце курса лечения и соответствовали критериям явления прогрессирования по утверждению исследователя.

Для определяемой исследователем модифицированной ВБП HR составляло 0,725 (95% ДИ, 0,574-0,916; $P=0,007$; Фиг. 1B). Было 91% соответствие между IRF и исследователем при определении явления модифицированной ВБП. По оценкам исследователей, частота явлений 2-летней модифицированной ВБП составила 81,0% (95% ДИ, 77,6-83,9) для A+AVD против 74,4% (95% ДИ, 70,7-77,7) для ABVD.

Заранее определенные анализы подгрупп модифицированной ВБП продемонстрировали HR <1 для A+AVD по сравнению с ABVD в большинстве подгрупп (Фиг. 1C). Определенные подгруппы пациентов, по-видимому, получают больше пользы от A+AVD по сравнению с ABVD (пациенты из Северной Америки; пациенты с вовлечением >1 внеузловой зоны; пациенты с МПИ 4-7; мужчины; пациенты с болезнью

IV стадии; пациенты в возрасте <60 лет). Частота ПЭТ2-негативности (балл по шкале Довиль 1-3) составил 89% при A+AVD против 86% при ABVD.

Было 28 смертей в группе A+AVD (9 в исследовании [в течение 30 суток после последней дозы терапии первой линии] и 19 во время последующего наблюдения [после 30 суток после последней дозы терапии первой линии]) и 39 в группе ABVD (13 во время исследования, 26 во время последующего наблюдения). HR промежуточного показателя ОВ составил 0,721 (95% ДИ, 0,443-1,173; P=0,186) в пользу A+AVD по сравнению с ABVD (Фиг. 6). Другие вторичные существенные параметры приведены на Фиг. 4 (Таблица 3). Только 15/662 пациентов, рандомизированных для получения A+AVD, и 9/659, рандомизированных для получения ABVD, перешли на альтернативную химиотерапию во время терапии первой линии по причинам, отличным от прогрессирования заболевания (оценка по шкале Довиль 5 у 1/15 и 4/9 пациентов, нежелательные явления у 12/15 и 1/9 пациентов, и другие причины у 2/15 и 4/9, соответственно) (Фиг. 9).

В целом, меньшее количество пациентов в группе A+AVD получали последующие противораковые терапии. Терапия в группах A+AVD и ABVD, соответственно, включала лучевую терапию (каждая n=52), химиотерапию (n=66 против n=99), высокодозную химиотерапию плюс трансплантат (n=36 против n=54), иммунотерапию (n=10 против n=16) и химиотерапию плюс облучение (n=2 против n=3).

Медиана продолжительности лечения и количество завершенных циклов были сходными в разных группах (Фиг. 10). Пропорции пациентов, получающих отдельные препараты схемы по назначению, без модификации дозы, такой как отсрочка/фиксация/снижение, показаны на Фиг. 10.

Профили безопасности обеих групп представлены на Фиг. 5 (Таблица 4). В целом, нейтропения была зарегистрирована у 58% пациентов, получавших A+AVD, и у 45%, получавших ABVD, а фебрильная нейтропения у 19% и 8%, соответственно. В обеих группах число случаев фебрильной нейтропении было выше у пациентов в возрасте ≥60 по сравнению с пациентами в возрасте <60 лет (A+AVD: 37% против 17%, и ABVD: 17% против 6% соответственно) и в более ранних и более поздних циклах терапии (A+AVD: 9% в цикле 1 против 1-6% в совокупности в циклах 2-6, и ABVD: 4% в цикле 1 против ≤1% в циклах 2-6, соответственно). Частота прекращения приема исследуемых лекарственных средств из-за нейтропении или фебрильной нейтропении в обеих группах составила ≤1%.

Частота инфекций (определяемая термином «инфекционные и паразитарные заболевания» класса системы органов по MedDRA) составила 55% (361/662) в группе A+AVD и 50% (331/659) в группе ABVD; частота инфекций ≥3 степени тяжести составила 18% (116/662) и 10% (66/659), соответственно. Обсуждение с Независимым комитетом по мониторингу данных (после завершения включения в исследование на 76%) привело к рекомендации первичной профилактики гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) для новых рандомизированных пациентов, получающих A+AVD,

основанной на более высоком числе случаев фебрильной нейтропении. В группе A+AVD среди всех пациентов, получавших первичную профилактику Г-КСФ (определяемую как применение Г-КСФ по 5 сутки исследуемого лечения; n=83), наблюдали снижение частоты случаев фебрильной нейтропении (с 21% [119/579] до 11% [9/83]) и частоты случаев инфекционных и паразитарных заболеваний ≥ 3 степени тяжести (с 18% [107/579] до 11% [9/83]).

Периферическая нейропатия (определяемая по протоколу стандартизированного запроса MedDRA [SMQ]; Фиг. 11), возникла у 67% (442/662) пациентов, получавших A+AVD, и у 43% (286/659), получавших ABVD: Степень тяжести ≥ 3 у 11% (70/662) пациентов в группе A+AVD (4 степень тяжести у 1 пациента) по сравнению с 2% (11/659) пациентов в группе ABVD привела к прекращению приема лекарственных средств у 10% (44/442) против 4% (11/286), соответственно. У двух третьих пациентов (295/442) с периферической нейропатией в группе A+AVD проходили или ослаблялись (на ≥ 1 степень тяжести) явления периферической нейропатии при последнем наблюдении; 92% непроходящих явлений периферической нейропатии при последнем наблюдении были 1 (64%) или 2 (29%) степени тяжести в группе A+AVD. Легочная токсичность, как определено в явлениях интерстициальной легочной болезни (SMQ), была зарегистрирована у 12/662 (2%) пациентов в группе A+AVD против 44/659 (7%) в группе ABVD; явления ≥ 3 степени тяжести были зарегистрированы у 5/662 [$<1\%$] и 21/659 [3%] пациентов, соответственно.

В группе A+AVD было девять смертей во время исследования и 13 в группе ABVD. В группе A+AVD 7/9 смертей были связаны с нейтропенией (все они произошли у пациентов, которые не получали первичную профилактику Г-КСФ до начала нейтропении), а 2 связаны с инфарктом миокарда. Из 13 смертей во время исследования в группе ABVD 11 были вызваны или связаны с легочной токсичностью, одна была вызвана пневмонией/остановкой сердца, а 1 причина была неизвестна.

Большое международное рандомизированное исследование фазы 3 ECHELON-1 у пациентов с недавно диагностированной классической лимфомой Ходжкина стадии III/IV продемонстрировало статистически значимое и клинически значимое улучшение модифицированной ВБП с применением брентуксимаба ведотина плюс AVD по сравнению со стандартом лечения, ABVD, что соответствует 23%-ому снижению неудач первичной химиотерапии, как определено при помощи IRF, и 28%-ному снижению, как определено клиническими исследователями. A+AVD представляет собой первую схему первой линии при лимфоме Ходжкина, которая демонстрирует лучшие результаты по сравнению с ABVD при одновременном устранении воздействия блеомицина.

Целью химиотерапии первой линии при лимфоме Ходжкина является излечение пациентов без необходимости дополнительной терапии. Поскольку метаболически определяемое остаточное заболевание достоверно прогнозирует неизбежное прогрессирование, общепринятой практикой является начало последующей химиотерапии/лучевой терапии на основании ПЭТ-позитивного сканирования в конце

терапии первой линии.²¹⁻²³ В этом случае стандартный существенный параметр ВБП не дает точной оценки химиотерапии первой линии, направленной на излечение. Таким образом, в ECHELON-1 первичным существенным параметром была «модифицированная» ВБП, которая, помимо прогрессирования заболевания или смерти, включает как явление свидетельство отсутствия ПР после завершения химиотерапии первой линии (на основании результатов ПЭТ для IRF) с последующей противораковой терапией, таким образом, точно оценивая лечебный потенциал химиотерапии первой линии.

Для результатов промежуточного анализа ОВ, основным вторичным существенным параметром и всех других вторичных существенных параметров эффективности выявлены тенденции в пользу A+AVD, что еще больше подтверждает вывод о том, что A+AVD является более эффективным методом лечения первой линии при распространенной лимфоме Ходжкина, чем ABVD. Кроме того, эффективность A+AVD наблюдали последовательно в большинстве заранее определенных подгрупп, включая пациентов с вовлечением >1 внеузловой зоны и МПИ 4-7. Частота ПЭТ2-позитивности в ECHELON-1 была низкой, а в группе A+AVD была более высокая доля ПЭТ2-негативных пациентов по сравнению с группой ABVD.

Нежелательные явления соответствовали отдельным компонентам схемы. Природа легочной токсичности блеомицина, которая привела к большинству случаев летального исхода в ходе исследования в группе ABVD, непредсказуема, и единственный известный подход к снижению риска связанных с легкими нежелательных явлений представляет собой прекращение приема блеомицина. В адаптированном к ответу подходе, принятом в исследовании RATHL, исключение блеомицина из ABVD после 2-х циклов и отрицательные результаты на промежуточной ПЭТ привели к более низкой частоте случаев легочных токсических эффектов, чем при продолжающемся ABVD, но без значительно меньшей эффективности.⁸ В ECHELON-1 продемонстрировано, что добавление брентуксимаба ведотина и исключение блеомицина из терапии первой линии в схеме A+AVD снижает частоту случаев легочной токсичности при одновременном повышении эффективности по сравнению с ABVD. При A+AVD не было выявлено никаких новых рисков для безопасности, хотя частота случаев фебрильной нейтропении была выше, чем ожидалось, и была повышенная частота случаев инфекций в группе A+AVD. Большинство летальных исходов в ходе исследования были связаны с фебрильной нейтропенией; однако первичная профилактика с использованием Г-КСФ, по-видимому, уменьшала повышенный риск фебрильной нейтропении и связанных с ней осложнений в подгруппе из 83 пациентов, которые получили первичную профилактику, что привело к частотам для нейтропении, фебрильной нейтропении и серьезной инфекции, сходными с частотами для группы ABVD. На одну треть меньше пациентов, получавших A+AVD, получали последующую резервную химиотерапию и высокодозную химиотерапию и трансплантацию по сравнению с пациентами, получавшими ABVD, и

поэтому они с меньшей вероятностью испытывали токсичность, связанную с агрессивной резервной терапией.

Результаты ECHELON-1 особенно важны, учитывая возможность, которую A+AVD предоставляет для безопасного проведения потенциально излечивающего лечения пожилым пациентам, особой группе, учитывая их заболеваемость (~ 20% всех случаев), известные более низкие показатели эффективности лечения и, как правило, более высокие показатели тяжелой токсичности, особенно легочной токсичности, связанной с блеомицином.^{6,24,25} Также важно учитывать пожизненное бремя отсроченных и долгосрочных побочных эффектов от резервной химиотерапии, лучевой терапии и TACK (включая бесплодие, легочную и сердечную токсичность и вторичные злокачественные новообразования) при выборе для пациента терапии первой линии.^{26,27} В ECHELON-1 подтверждается, что брентуксимаб ведотин в комбинации с AVD более эффективен, чем ABVD, для первой линии терапии распространенной классической лимфомы Ходжкина и имеет контролируемый профиль токсичности, устанавливая A+AVD в качестве нового стандарта первой линии лечения.

Пример 2

В продолжение исследования ECHELON-1 проводится дополнительное исследование, изучающее влияние первичной профилактики Г-КСФ на пациентов с распространенной ХЛ, как указано в вышеприведенном Примере. Получавшие лечение пациенты имеют возраст по меньшей мере 18 лет и являются наивными больными ХЛ с болезнью 3 или 4 стадии по Энн Арбор. Субъекты представляют собой субъекты с гистологически подтвержденной классической ХЛ в соответствии с действующей классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и демонстрируют измеряемые двухмерные проявления болезни, что подтверждается рентгенографическим методом. Субъекты исключаются, если выполняется какой-либо из следующих критериев: нодулярная с лимфоидным преобладанием ХЛ, анамнез другого злокачественного новообразования в течение 2 лет после первой дозы исследования, лекарственное средство или любые признаки остаточного заболевания от ранее диагностированного злокачественного образования; пациенты с немеланомным раком кожи, локализованным раком предстательной железы или раком любого типа *in situ* не исключаются, если они подверглись полной резекции; предшествующая иммуносупрессивная химиотерапия, терапевтическое облучение или любая иммунотерапия в течение 12 недель после введения первой дозы исследуемого лекарственного средства; активный церебральный/менингеальный синдром, связанный с основным злокачественным новообразованием; любая активная вирусная, бактериальная или грибковая инфекция 3 степени тяжести или выше в течение двух недель после первой дозы исследуемого лекарственного средства (3 степень тяжести, определенная общей терминологией критериев нежелательных явлений Национального института рака, NCI CTCAE, версия 4.03); текущая терапия с другими системными противоопухолевыми или экспериментальными агентами; заболевание легких 3 степени тяжести или выше, не

связанное с основным злокачественным новообразованием; анамнез цереброваскулярного нарушения в течение 6 месяцев после первой дозы исследуемого лекарственного средства; печеночная недостаточность В или С степени тяжести по шкале Чайлд-Пью; любая периферическая сенсорная или моторная нейропатия; пациенты, которые беременны или кормят грудью; другие серьезные патологические состояния, которые могут повлиять на способность пациента получать или переносить запланированное лечение и последующее наблюдение.

Пациентам назначают терапию A+AVD в комбинации с Г-КСФ, при этом Г-КСФ вводят через 24-36 часов после каждого цикла A+AVD (брентуксимаб ведотин 1,2 мг/кг, доксорубин 25 мг/м², винбластин 6 мг/м², дакарбазин 375 мг/м²) терапия в течение 6 циклов лечения (12 доз, 1-е и 15-е сутки каждого 28-суточного цикла). Оцениваемые первичные существенные параметры включают определение того, уменьшает ли комбинация лекарственных средств число пациентов, который испытывают побочный эффект в виде фебрильной нейтропении, эффективность и интенсивность дозы у пациентов. Вторичные существенные параметры включают анализ частоты ответа первичной рефрактерности, частоты полного ответа, выживаемости без прогрессирования, степени использования последующей противораковой терапии, среднюю интенсивность дозы и скорости снижения дозы и задержки.

Прогнозируется, что введение Г-КСФ в соответствии с приведенной в данном документе схемой, например, профилактическое введение Г-КСФ, назначаемое через 24-36 часов после каждой дозы/применения комбинированной терапии конъюгатом анти-CD30 антитело-лекарственное средство, приведет к снижению числа случаев фебрильной нейтропении и возникновению инфекционных и паразитарных заболеваний ≥ 3 степени тяжести у пациентов с терапией A+AVD.

Ожидается, что специалистам в данной области техники могут быть предложены многочисленные модификации и варианты изобретения, изложенные в приведенных выше иллюстративных примерах. Следовательно, на изобретение должны быть наложены только те ограничения, которые указаны в прилагаемой формуле изобретения.

ССЫЛКИ

1. Engert A. ABVD or BEACOPP for Advanced Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2016;34:1167-9.
2. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. N Engl J Med 1992;327:1478-84.
3. Carde P, Karrasch M, Fortpied C, et al. Eight Cycles of ABVD Versus Four Cycles of BEACOPPescalated Plus Four Cycles of BEACOPPbaseline in Stage III to IV, International Prognostic Score ≥ 3 , High-Risk Hodgkin Lymphoma: First Results of the Phase III EORTC 20012 Intergroup Trial. J Clin Oncol 2016;34:2028-36.
4. Gordon LI, Hong F, Fisher RI, et al. Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin

lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *J Clin Oncol* 2013;31:684-91.

5. Canellos GP, Duggan D, Johnson J, Niedzwiecki D. How important is bleomycin in the adriamycin+bleomycin+vinblastine+dacarbazine regimen? *J Clin Oncol* 2004;22:1532-3.

6. Martin WG, Ristow KM, Habermann TM, Colgan JP, Witzig TE, Ansell SM. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:7614-20.

7. Borchmann P, Goergen H, Kobe C, et al. Treatment Reduction in Patients with Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma and Negative Interim PET: Final Results of the International, Randomized Phase 3 Trial HD18 by the German Hodgkin Study Group. Presented at the 22nd Annual Meeting of the European Hematology Association, Madrid, Spain, June 22-25, 2017. *Haematologica* 2017;102:Abstract S150.

8. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2016;374:2419-29.

9. Borchmann P, Eichenauer DA, Pluetschow A, et al. Targeted Beacopp Variants in Patients with Newly Diagnosed Advanced Stage Classical Hodgkin Lymphoma: Final Analysis of a Randomized Phase II Study. Presented at the 57th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Orlando, FL, December 5-8, 2015. *Blood* 2015;126.

10. Schwab U, Stein H, Gerdes J, et al. Production of a monoclonal antibody specific for Hodgkin and Sternberg-Reed cells of Hodgkin's disease and a subset of normal lymphoid cells. *Nature* 1982;299:65-7.

11. ADCETRIS® (brentuximab vedotin) US Prescribing Information. Available at: [HYPERLINK](#)

"http://www.seattlegenetics.com/application/files/9414/7621/9892/adcetris_USPI.pdf"

http://www.seattlegenetics.com/application/files/9414/7621/9892/adcetris_USPI.pdf [Last accessed 10 August 2017].

12. ADCETRIS® (brentuximab vedotin) EU Summary of Product Characteristics. Available at: [HYPERLINK](#) "http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002455/WC500135055.pdf"

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002455/WC500135055.pdf [Last accessed 10 August 2017].

13. Younes A, Connors JM, Park SI, et al. Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma: a phase 1, open-label, dose-escalation study. *Lancet Oncol* 2013;14:1348-56.

14. Connors JM, Ansell SM, Fanale M, Park SI, Younes A. Five-year follow-up of brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for advanced stage classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2017.

15. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 1998;339:1506-14.

16. Meignan M, Gallamini A, Haioun C, Polliack A. Report on the Second International Workshop on interim positron emission tomography in lymphoma held in Menton, France, 8-9 April 2010. *Leuk Lymphoma* 2010;51:2171-80.
17. Fauci AS, Braunwauld E, Kasper DL, et al. Ann Arbor Staging System for Hodgkin's Disease. *Harrison's Manual of Medicine*. 17th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2009.
18. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011;117:5019-32.
19. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-55.
20. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579-86.
21. Barnes JA, LaCasce AS, Zukotynski K, et al. End-of-treatment but not interim PET scan predicts outcome in nonbulky limited-stage Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2011;22:910-5.
22. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2012;379:1791-9.
23. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. Can positron emission tomography with [(18)F]-fluorodeoxyglucose after first-line treatment distinguish Hodgkin's disease patients who need additional therapy from others in whom additional therapy would mean avoidable toxicity? *Br J Haematol* 2001;115:272-8.
24. Engert A, Ballova V, Haverkamp H, et al. Hodgkin's lymphoma in elderly patients: a comprehensive retrospective analysis from the German Hodgkin's Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23:5052-60.
25. Shenoy P, Maggioncalda A, Malik N, Flowers CR. Incidence patterns and outcomes for Hodgkin lymphoma patients in the United States. *Adv Hematol* 2011;2011:725219.
26. Matasar MJ, Ford JS, Riedel ER, Salz T, Oeffinger KC, Straus DJ. Late morbidity and mortality in patients with Hodgkin's lymphoma treated during adulthood. *J Natl Cancer Inst* 2015;107.
27. Ng AK, van Leeuwen FE. Hodgkin lymphoma: Late effects of treatment and guidelines for surveillance. *Semin Hematol* 2016;53:209-15.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения субъекта, у которого проявляется периферическая нейропатия 2 степени тяжести или выше после начала применения терапии конъюгатом анти-CD30 антитело-лекарственное средство в дозе 1,2 мг/кг или более, включающий применение терапии конъюгатом анти-CD30 антитело-лекарственное средство в дозе 0,9 мг/кг.
2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что когда у субъекта проявляется нейропатия 3 степени тяжести, введение конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство откладывают до тех пор, пока периферическая нейропатия не снизится до 2-й степени тяжести или менее, а затем применяют терапию 0,9 мг/кг конъюгатом анти-CD30 антитело-лекарственное средство.
3. Способ по п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что у субъекта проявляется периферическая нейропатия 2 или 3 степени тяжести после начала терапии конъюгатом анти-CD30 антитело-лекарственное средство в дозе 1,8 мг/кг.
4. Способ по п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что у субъекта проявляется периферическая нейропатия 2 или 3 степени тяжести после начала применения терапии конъюгатом анти-CD30 антитело-лекарственное средство в дозе 1,2 мг/кг, необязательно в комбинации с химиотерапией, состоящей по существу из доксорубицина, винбластина и дакарбазина (AVD).
5. Способ по п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что дозу конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство увеличивают до 1,8 мг/кг или 1,2 мг/кг после того, как периферическая нейропатия 2 или 3 степени тяжести уменьшится до 1 степени тяжести или менее, при этом если дозу увеличивают до 1,2 мг/кг, введение необязательно осуществляют в комбинации с химиотерапией, состоящей в основном из терапии доксорубицином, винбластином и дакарбазином (AVD).
6. Способ по п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство вводят в дозе 1,2 мг/кг, дополнительно включающий введение субъекту химиотерапии, состоящей по существу из доксорубицина, винбластина и дакарбазина (AVD) в качестве комбинированной терапии.
7. Способ по п. 6, отличающийся тем, что комбинированную терапию применяют каждые две недели.
8. Способ по п. 7, отличающийся тем, что комбинированную терапию применяют на 1-е и 15-е сутки 28-суточного цикла.
9. Способ по п. 7 или п. 8, отличающийся тем, что комбинированную терапию применяют в течение не более шести циклов.
10. Способ по п. 7 или п. 8, отличающийся тем, что комбинированную терапию применяют в течение четырех-шести циклов.
11. Способ по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что терапию проводят до тех пор, пока ПЭТ-сканирование не определит отсутствие опухоли или ее прогрессирования.

12. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что лечение уменьшает парестезию, гипестезию, полинейропатию, мышечную слабость и демиелинизирующую полинейропатию.

13. Способ по любому из пп. 1-12, отличающийся тем, что нейропатия представляет собой периферическую моторную нейропатию или периферическую сенсорную нейропатию.

14. Способ по любому из пп. 1-13, отличающийся тем, что дозу конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство откладывают на одну неделю, если появляется периферическая нейропатия, и терапию продолжают, когда нейропатия проходит или определена как 1 степени тяжести или менее.

15. Способ лечения гемобластоза у субъекта, включающий применение терапии, включающей конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство, и профилактическое введение фактора, стимулирующего гранулопоэз, причем фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят, начиная с цикла 1 введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство.

16. Способ по п. 15, отличающийся тем, что фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят от 1 до 7 суток после начала цикла 1 введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство.

17. Способ по п. 16, отличающийся тем, что фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят от 2 до 5 суток после начала цикла 1 введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство.

18. Способ по любому из пп. 15-17, отличающийся тем, что фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят от 1 до 7 суток после второго или последующего введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство.

19. Способ по любому из пп. 15-17, отличающийся тем, что фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят от 2 до 5 суток после второго или последующего введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство.

20. Способ по любому из пп. 15-19, отличающийся тем, что фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят через около 24-36 часов после каждого введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство.

21. Способ по любому из пп. 15-20, отличающийся тем, что фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят через 24-36 часов после каждого введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство.

22. Способ по любому из пп. 15-21, отличающийся тем, что фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят субъекту, который ранее не получал терапию конъюгатом анти-CD30 антитело-лекарственное средство.

23. Способ по любому из пп. 15-22, отличающийся тем, что у субъекта не возникла связанная с проводимым лечением нейтропения 3-4 степени тяжести после введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство.

24. Способ снижения числа случаев нейтропении у субъекта, получающего лечение терапией, включающей конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство, включающий введение субъекту фактора, стимулирующего гранулопоэз, при этом фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят, начиная с 1-го цикла введения конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство.

25. Способ по п. 24, отличающийся тем, что нейтропения представляет собой фебрильную нейтропению, а субъекту 60 лет или больше.

26. Способ по любому из пп. 15-25, отличающийся тем, что фактор, стимулирующий гранулопоэз, представляет собой гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ).

27. Способ по п. 26, отличающийся тем, что Г-КСФ представляет собой Г-КСФ пролонгированного действия или Г-КСФ непролонгированного действия.

28. Способ по п. 26 или п. 27, отличающийся тем, что Г-КСФ представляет собой Г-КСФ пролонгированного действия и вводится через 1 сутки или 2 суток после начала цикла 1 введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство.

29. Способ по п. 28, отличающийся тем, что Г-КСФ вводят через около 24-36 часов после каждого введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство.

30. Способ по п. 28 или п. 29, отличающийся тем, что Г-КСФ вводят через 24-36 часов после каждого введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство.

31. Способ по п. 26 или п. 27, отличающийся тем, что Г-КСФ представляет собой Г-КСФ непролонгированного действия и вводится через 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 суток после начала цикла 1 введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство.

32. Способ по любому из пп. 15-31, отличающийся тем, что конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство вводят каждые 3 недели.

33. Способ по любому из пп. 15-31, отличающийся тем, что конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство вводят каждые 2 недели.

34. Способ по п. 33, отличающийся тем, что конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство вводят на 1-е и 15-е сутки 28-суточного цикла.

35. Способ по любому из пп. 15-34, отличающийся тем, что конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство вводят в течение не более шести циклов.

36. Способ по любому из пп. 15-35, отличающийся тем, что конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство вводят в течение четырех-шести циклов.

37. Способ по любому из пп. 15-36, дополнительно включающий применение химиотерапии, состоящей по существу из доксорубина, винбластина и дакарбазина (AVD), в качестве комбинированной терапии.

38. Способ по любому из пп. 1-37, отличающийся тем, что анти-CD30 антитело конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство содержит

i) CDR1 тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 4, CDR2 тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 6, CDR3 тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 8; и

ii) CDR1 легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 12, CDR2 легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 14, и CDR13 легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 16.

39. Способ по любому из пп. 1-38, отличающийся тем, что анти-CD30 антитело конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство содержит

i) аминокислотную последовательность на по меньшей мере 85% идентичную вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 2, и

ii) аминокислотную последовательность на по меньшей мере 85% идентичную вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 10.

40. Способ по любому из пп. 1-39, отличающийся тем, что анти-CD30 антитело конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство представляет собой моноклональное анти-CD30 антитело.

41. Способ по любому из пп. 1-39, отличающийся тем, что анти-CD30 антитело конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство представляет собой химерное антитело AC10.

42. Способ по любому из пп. 1-41, отличающийся тем, что конъюгат антитело-лекарственное средство содержит монометилауристатин Е и расщепляемый протеазой линкер.

43. Способ по п. 42, отличающийся тем, что расщепляемый протеазой линкер состоит из тиолреактивного спейсера и дипептида.

44. Способ по п. 42 или п. 43, отличающийся тем, что расщепляемый протеазой линкер состоит из тиолреактивного малеимидокапроильного спейсера, дипептида валина-цитруллина и *n*-амино-бензилоксикарбонильного спейсера.

45. Способ по любому из пп. 1-44, отличающийся тем, что конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство представляет собой брентуксимаб ведотин.

46. Способ по п. 45, отличающийся тем, что конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство представляет собой брентуксимаб ведотин и вводится в дозе 1,2 мг/кг, доксорубин вводится в дозе 25 мг/м², винбластин вводится в дозе 6 мг/м² и дакарбазин вводится в дозе 375 мг/м².

47. Способ по любому из пп. 15-46, отличающийся тем, что фактор, стимулирующий гранулопоз, вводят в диапазоне доз от 5 до 10 мкг/кг/сутки или от 300 до 600 мкг/сутки или 6 мг/доза.

48. Способ по любому из пп. 15-47, отличающийся тем, что фактор, стимулирующий гранулопоз, вводят субъекту, который ранее не получал терапию конъюгатом анти-CD30 антитело-лекарственное средство.

49. Способ по любому из пп. 15-48, отличающийся тем, что у субъекта не возникла связанная с проводимым лечением нейтропения 3-4 степени тяжести после введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство.

50. Способ по любому из пп. 15-49, отличающийся тем, что фактор, стимулирующий гранулопоз, вводят внутривенно или подкожно.

51. Способ по любому из пп. 15-50, отличающийся тем, что фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят в виде однократной или многократных доз.

52. Способ по любому из пп. 1-51, отличающийся тем, что субъект имеет гемобластоз.

53. Способ по п. 52, отличающийся тем, что гемобластоз выбирают из группы, состоящей из классической лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, Т-клеточной лимфомы кожи (ТКЛК) и анапластической крупноклеточной лимфомы (АККЛ).

54. Способ по п. 53, отличающийся тем, что гемобластоз представляет собой классическую лимфому Ходжкина.

55. Способ по п. 53, отличающийся тем, что гемобластоз представляет собой классическую лимфому Ходжкина стадии III или IV.

56. Способ по любому из пп. 53-55, отличающийся тем, что гемобластоз у субъекта не лечили.

57. Способ уменьшения числа случаев инфекции у субъекта, получающего терапию, включающую конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство, включающий введение субъекту фактора, стимулирующего гранулопоэз, в количестве, эффективном для уменьшения инфекций, причем фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят, начиная с цикла 1 введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство.

58. Способ по п. 57, отличающийся тем, что фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят от 1 до 7 суток после начала цикла 1 введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство.

59. Способ по п. 57, отличающийся тем, что фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят от 2 до 5 суток после начала цикла 1 введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство.

60. Способ по любому из пп. 57-59, отличающийся тем, что фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят от 1 до 7 суток после второго или последующего введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство.

61. Способ по любому из пп. 57-59, отличающийся тем, что фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят от 2 до 5 суток после второго или последующего введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство.

62. Способ по любому из пп. 57-61, отличающийся тем, что фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят через около 24-36 часов после каждого введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство.

63. Способ по любому из пп. 57-62, отличающийся тем, что фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят через 24-36 часов после каждого введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство.

64. Способ по любому из пп. 57-63, отличающийся тем, что фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят субъекту, который ранее не получал терапию конъюгатом анти-CD30 антитело-лекарственное средство.

65. Способ по любому из пп. 57-63, отличающийся тем, что у субъекта не возникла связанная с проводимым лечением нейтропения 3-4 степени тяжести после введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство.

66. Способ по любому из пп. 57-65, отличающийся тем, что фактор, стимулирующий гранулопоэз, представляет собой гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор Г-КСФ.

67. Способ по п. 66, отличающийся тем, что Г-КСФ представляет собой Г-КСФ пролонгированного действия или Г-КСФ непролонгированного действия.

68. Способ по п. 66 или п. 67, отличающийся тем, что Г-КСФ представляет собой Г-КСФ пролонгированного действия и вводится через 1 сутки или 2 суток после начала цикла 1 введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство.

69. Способ по п. 68, отличающийся тем, что Г-КСФ вводят через около 24-36 часов после каждого введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство.

70. Способ по п. 68 или п. 69, отличающийся тем, что Г-КСФ вводят через 24-36 часов после каждого введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство.

71. Способ по п. 66 или п. 67, отличающийся тем, что Г-КСФ представляет собой Г-КСФ непролонгированного действия и вводится через 1, 2, 3, 4, или до 7 суток после начала цикла 1 введения конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство.

72. Способ по любому из пп. 57-71, отличающийся тем, что конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство вводят каждые 3 недели.

73. Способ по любому из пп. 57-71, отличающийся тем, что конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство вводят каждые 2 недели.

74. Способ по п. 73, отличающийся тем, что конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство вводят на 1-е и 15-е сутки 28-суточного цикла.

75. Способ по п. 73 или п. 74, отличающийся тем, что конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство вводят в течение не более шести циклов.

76. Способ по любому из пп. 73-75, отличающийся тем, что конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство вводят в течение четырех-шести циклов.

77. Способ по любому из пп. 73-76, дополнительно включающий применение химиотерапии, состоящей по существу из доксорубина, винбластина и дакарбазина (AVD), в качестве комбинированной терапии.

78. Способ по любому из пп. 57-77, отличающийся тем, что анти-CD30 антитело конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство содержит

i) CDR1 тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 4, CDR2 тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 6, CDR3 тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 8; и

ii) CDR1 легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 12, CDR2 легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 14, и CDR13 легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 16.

79. Способ по любому из пп. 57-78, отличающийся тем, что анти-CD30 антитело конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство содержит

i) аминокислотную последовательность на по меньшей мере 85% идентичную вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 2, и

ii) аминокислотную последовательность на по меньшей мере 85% идентичную вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 10.

80. Способ по любому из пп. 57-79, отличающийся тем, что анти-CD30 антитело конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство представляет собой моноклональное анти-CD30 антитело.

81. Способ по любому из пп. 57-79, отличающийся тем, что анти-CD30 антитело конъюгата анти-CD30 антитело-лекарственное средство представляет собой химерное антитело AC10.

82. Способ по любому из пп. 57-81, отличающийся тем, что конъюгат антитело-лекарственное средство содержит монометилауристатин Е и расщепляемый протеазой линкер.

83. Способ по п. 82, отличающийся тем, что расщепляемый протеазой линкер содержит тиолреактивный спейсер и дипептид.

84. Способ по п. 82 или п. 83, отличающийся тем, что расщепляемый протеазой линкер состоит из тиолреактивного малеимидокапроильного спейсера, дипептида валина-цитруллина и *n*-амино-бензилоксикарбонильного спейсера.

85. Способ по любому из пп. 57-84, отличающийся тем, что конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство представляет собой брентуксимаб ведотин.

86. Способ по п. 85, отличающийся тем, что конъюгат анти-CD30 антитело-лекарственное средство представляет собой брентуксимаб ведотин и вводится в дозе 1,2 мг/кг, доксорубин вводится в дозе 25 мг/м², винбластин вводится в дозе 6 мг/м² и дакарбазин вводится в дозе 375 мг/м².

87. Способ по любому из пп. 57-86, отличающийся тем, что фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят в диапазоне доз от 5 до 10 мкг/кг/сутки или от 300 до 600 мкг/сутки или 6 мг/доза.

88. Способ по любому из пп. 57-87, отличающийся тем, что фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят внутривенно или подкожно.

89. Способ по любому из пп. 57-88, отличающийся тем, что фактор, стимулирующий гранулопоэз, вводят в виде однократной или многократных доз.

90. Способ по любому из пп. 1-89, отличающийся тем, что субъект имеет гемобластоз.

91. Способ по п. 90, отличающийся тем, что гемобластоз выбирают из группы, состоящей из классической лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, Т-клеточной лимфомы кожи (ТКЛК) и анапластической крупноклеточной лимфомы (АККЛ).

92. Способ по п. 91, отличающийся тем, что гемобластоз представляет собой классическую лимфому Ходжкина.

93. Способ по п. 92, отличающийся тем, что гемобластоз представляет собой классическую лимфому Ходжкина стадии III или IV.

94. Способ по любому из пп. 90-93, отличающийся тем, что гемобластоз у субъекта не лечили.

95. Способ по п. 91, отличающийся тем, что анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) представляет собой системную анапластическую крупноклеточную лимфому (сАККЛ).

96. Способ по п. 91, отличающийся тем, что Т-клеточная лимфома кожи (ТКЛК) представляет собой грибовидный микоз (ГМ).

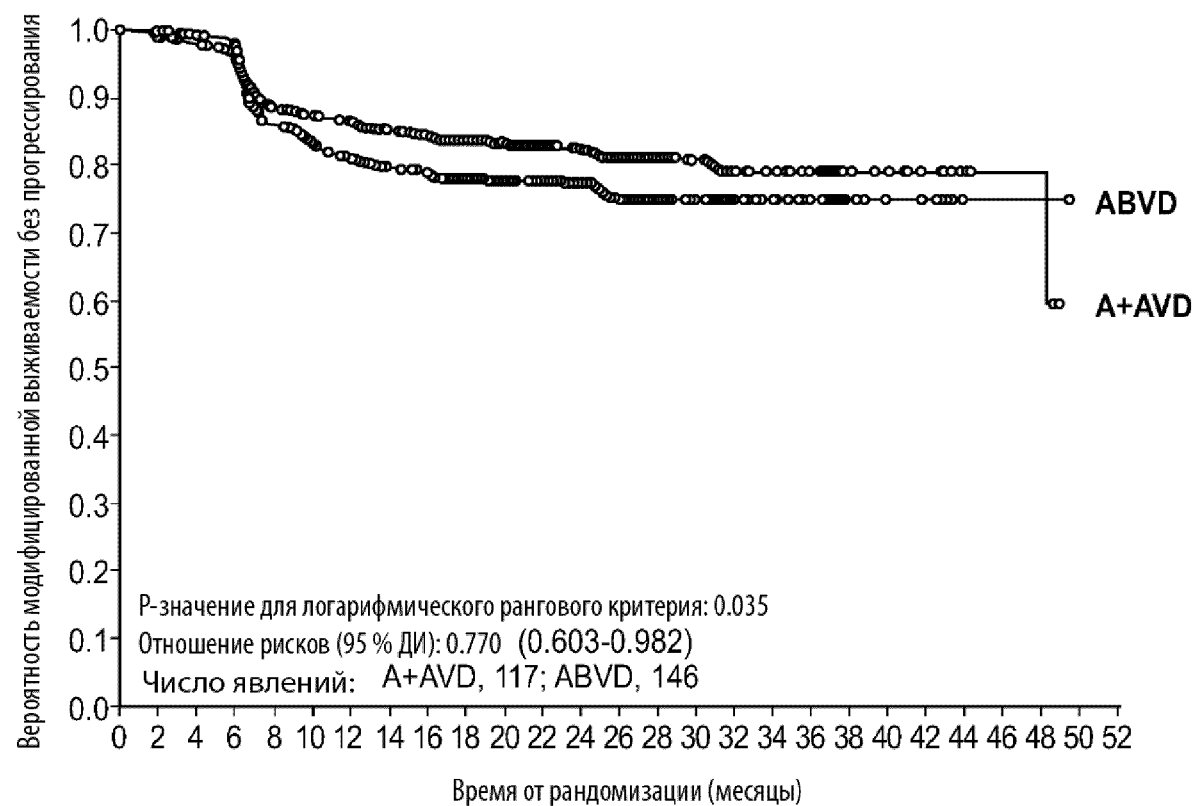
97. Способ по п. 96, отличающийся тем, что грибовидный микоз (ГМ) представляет собой CD30-положительный грибовидный микоз (ГМ).

98. Способ по п. 91, отличающийся тем, что Т-клеточная лимфома кожи (ТКЛК) представляет собой первичную анапластическую крупноклеточную лимфому кожи (пАККЛК).

99. Способ по п. 98, отличающийся тем, что субъект получил предварительную системную терапию.

100. Способ по любому из пп. 1-99, отличающийся тем, что субъект представляет собой взрослого пациента.

По доверенности

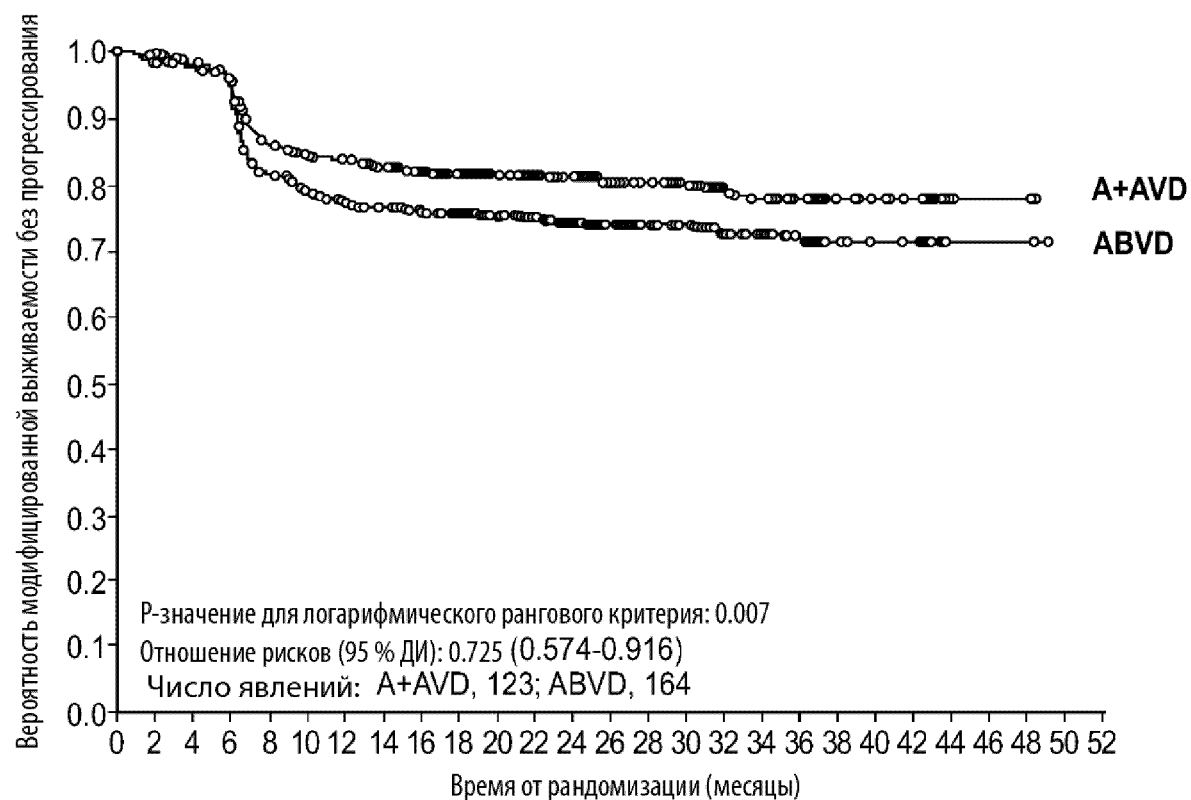


Количество пациентов в группе риска

A+AVD	664	640	623	606	544	530	516	496	474	447	350	334	311	200	187	174	99	85	77	27	24	21	6	4	4	0	0
ABVD	670	644	626	613	522	496	476	459	439	415	328	308	294	179	168	153	78	68	62	16	13	12	1	1	1	0	0

Причины, которые привели к явлению модифицированной ВБП	A+AVD N = 117	ABVD N = 146
Прогрессирование заболевания	90	102
Смерть по любой причине	18	22
Последующая противораковая терапия после неудачного достижения ПР при завершении терапии первой линии	9	22

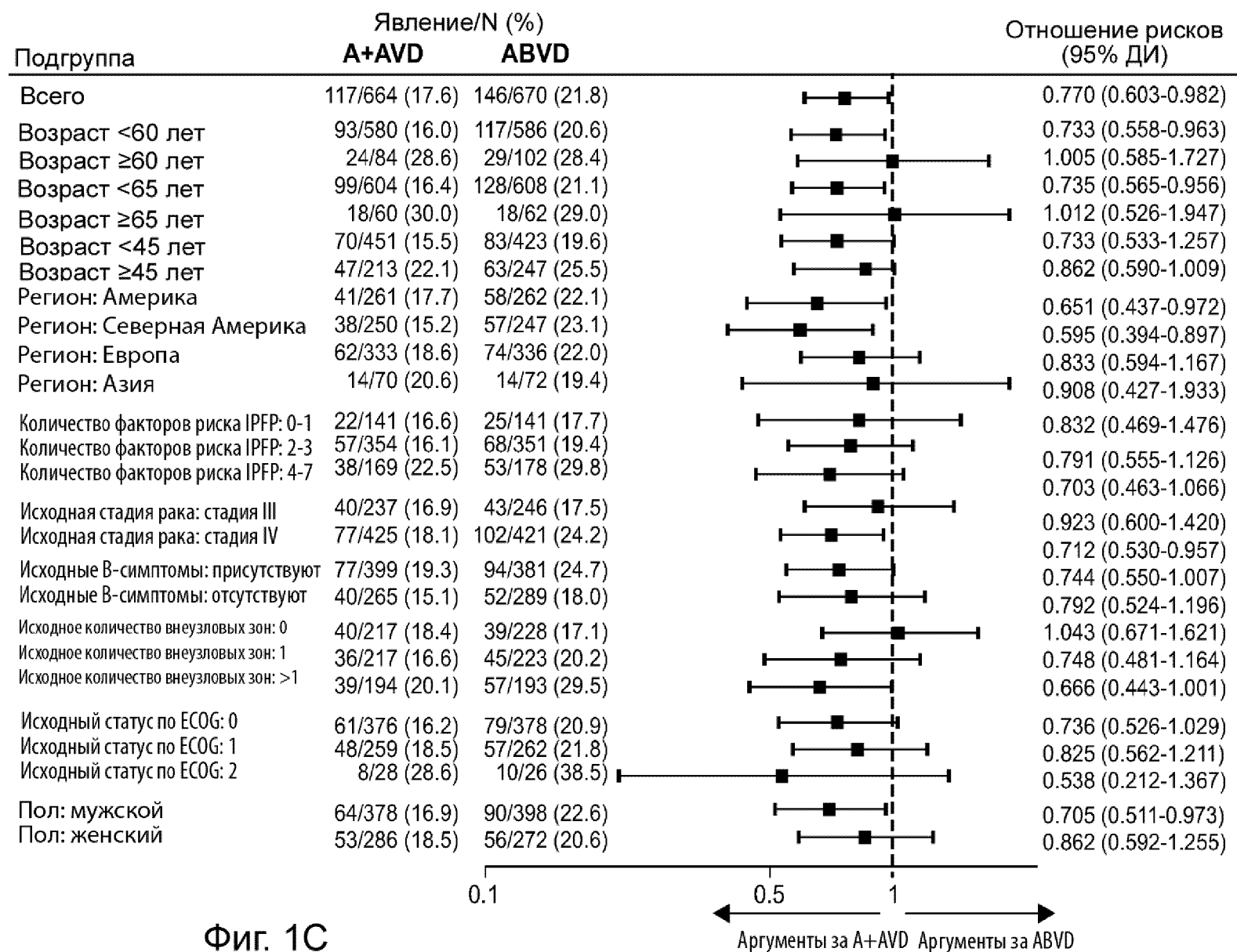
Фиг. 1В



Количество пациентов в группе риска

A+AVD	664	643	626	613	540	524	516	497	479	456	361	347	325	206	192	174	102	87	79	28	24	21	5	3	3	0	0
ABVD	670	643	628	611	514	492	476	463	448	426	343	319	299	186	168	171	82	71	63	16	13	12	2	2	2	0	0

	A+AVD N = 123	ABVD N = 164
Причины, которые привели к явлению модифицированной ВБП		
Прогрессирование заболевания	73	103
Смерть по любой причине	15	22
Последующая противораковая терапия после неудачного достижения ПР при завершении терапии первой линии	35	39



Фиг. 1С

Фиг. 2

Таблица 1. Исходные индивидуальные данные и клинические характеристики пациентов (популяция пациентов с назначенным лечением).

Характеристика	A+AVD N = 664	ABVD N = 670	Общее количество N = 1334
Пол — кол-во (%)			
Мужской	378 (57)	398 (59)	776 (58)
Женский	286 (43)	272 (41)	558 (42)
Медианный возраст (диапазон) – годы	35.0 (18–82)	37.0 (18–83)	36.0 (18–83)
Возрастные категории (годы) – кол-во (%)			
<45	451 (68)	423 (63)	874 (66)
45–59	129 (19)	145 (22)	274 (21)
60–64	24 (4)	40 (6)	64 (5)
≥65	60 (9)	62 (9)	122 (9)
Раса — кол-во (%)			
Белые	560 (84)	554 (83)	1114 (84)
Азиаты	56 (8)	57 (9)	113 (8)
Черные или афроамериканцы	20 (3)	25 (4)	45 (3)
Другие	18 (3)	17 (3)	35 (3)
Не указано	10 (2)	17 (3)	27 (2)
Регион — кол-во (%)			
Америка	261 (39)	262 (39)	523 (39)
Европа	333 (50)	336 (50)	669 (50)
Азия	70 (11)	72 (11)	142 (11)
Стадия по Энн Арбор при постановке первичного диагноза – кол-во (%)			
Стадия I	0	0	0
Стадия II	1 (<1)	0	1 (<1)
Стадия III	237 (36)	246 (37)	483 (36)
Стадия IV	425 (64)	421 (63)	846 (64)
Не определено / неизвестно / отсутствует	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
МПИ – кол-во (%)			
0–1	141 (21)	141 (21)	282 (21)
2–3	354 (53)	351 (52)	705 (53)
4–7	169 (25)	178 (27)	347 (26)
Функциональный статус по ECOG – кол-во (%)			
0	376 (57)	378 (57)	754 (57)
1	259 (39)	262 (39)	521 (39)
2	28 (4)	26 (4)	54 (4)
3 или 4	0	0	0
Не выполнено / отсутствует	1 (<1)	4 (<1)	5 (<1)
Поражение костного мозга при постановке диагноза или при включении в исследование – кол-во (%)			
Да	147 (22)	151 (23)	298 (22)
Отсутствует	502 (76)	509 (76)	1011 (76)
Неизвестно/отсутствует	15 (2)	10 (1)	25 (2)
Поражение внеузловых зон при постановке диагноза – кол-во (%)			
Есть	411 (62)	416 (62)	827 (62)
1 внеузловая зона	217 (33)	223 (33)	440 (33)
>1 внеузловых зон	194 (29)	193 (29)	387 (29)
Отсутствует	217 (33)	228 (34)	445 (33)
Неизвестно/отсутствует	36 (5)	26 (4)	62 (5)
Пациенты с любым В-симптомом – кол-во (%)	399 (60)	381 (57)	780 (58)

*Пациенты в этой категории имеют серьезные нарушения протокола.

A + AVD, брентуксимаб ведотин плюс доксорубицин, винбластин, дакарбазин; ABVD, доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин; ECOG, Восточная объединенная группа онкологов; МПИ, Международный прогностический индекс.

Фиг. 3

Таблица 2. Краткое описание результатов последующей терапии и баллы по шкале Довиль по окончании лечения в отношении явлений, отмеченных для модифицированной выживаемости без прогрессирования заболевания, в зависимости от независимой оценки выживаемости, и корреляция с явлениями, отмеченными исследователями, проводящими исследование (популяция пациентов с назначенным лечением).

	A+AVD N = 664	ABVD N = 670	Общее количество N = 1334
Пациенты с явлениями модифицированной ВБП на IRF - всего, кол-во (%)	117 (100)	146 (100)	263 (100)
Прогрессирование	90 (77)	102 (70)	192 (73)
Смерть	18 (15)	22 (15)	40 (15)
Положительный по ПЭТ и последующее лечение	9 (8)	22 (15)	31 (12)
Резервная химиотерапия*	7/9(78)	15/22 (68)	22/31 (71)
Соответствует критериям для:			
Явление ВБП или модифицированное явление для каждого исследователя		15 (100)	22 (100)
Явление ВБП для каждого исследователя		13/15 (87)	20/22 (91)
Явление ВБП для IRF		3/15 (20)	5/22 (23)
Балл по шкале Довиль в конце курса лечения			
1	0	0	0
2	0	0	0
3	0	2/15 (13)	2/22 (9)
4	3/7 (43)	4/15 (27)	7/22 (32)
5	4/7 (57)	9/15 (60)	13/22 (59)
Облучение	2/9 (22)	7/22 (32)	9/31 (29)
Соответствует критериям для:			
Явление ВБП или модифицированное явление для каждого исследователя (100)		7/7 (100)	9/9 (100)
Явление ВБП для каждого исследователя	0	1/7 (14)	1/9 (11)
Явление ВБП для IRF	0	1/7 (14)	1/9 (11)
Балл по шкале Довиль в конце курса лечения			
1	0	0	0
2	0	0	0
3	2/2 (100)	3/7 (43)	5/9 (56)
4	0	3/7 (43)	3/9 (33)
5	0	1/7 (14)	1/9 (11)

*Резервная химиотерапия включала термины «химиотерапия», «высокодозная химиотерапия плюс трансплантация» и «иммунотерапия» в стандартизированной группе наименований лекарственных средств.

A + AVD, брентуксимаб ведотин плюс доксорубицин, винбластин, дакарбазин; ABVD, доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин; IRF, независимая оценка выживаемости; ПЭТ, позитронно-эмиссионная томография; ВБП, выживаемость без прогрессирования.

Фиг. 4

Таблица 3. Краткое описание ответа в популяции пациентов с назначенным лечением.

Пациенты с явлением — кол-во (%)	A+AVD N = 664	ABVD N = 670	p- значение	Разница, % (точный 95 % ДИ)
Частота полной ремиссии по завершению рандомизированной схемы*	488 (73)	472 (70)	0.224	3.0 (-2.3–8.4)
Общая частота ремиссии по завершению рандомизированной схемы†	569 (86)	553 (83)	0.116	3.2 (-2.2–8.6)
Частота полной ремиссии по завершению терапии первой линии‡	488 (73)	474 (71)	0.273	2.7 (-2.6–8.1)
Балл по шкале Довиль ≤ 3 после завершения терапии первой линии	570 (86)	551 (82)	0.071	3.6 (-1.8–9.0)
Балл по шкале Довиль ≤ 2 после завершения терапии первой линии	563 (85)	537 (80)	0.025	4.6 (-0.8–10.0)
ПЭТ-негативность (Довиль 1-3) во 2 цикле	588 (89)	577 (86)	0.181	2.4 (-2.9–7.8)
Сводные результаты по шкале Довиля во 2 цикле				
1	435 (66)	414 (62)		
2	131 (20)	133 (20)		
3	22 (3)	30 (4)		
4	26 (4)	28 (4)		
5	21 (3)	30 (4)		

*Определяется как доля пациентов, которые достигают полной ремиссии²⁰ в конце лечения по рандомизированной схеме (A+AVD или ABVD).

†Определяется как доля пациентов, которые достигают полной или частичной ремиссии²⁰ в конце лечения по рандомизированной схеме (A+AVD или ABVD).

‡Определяется как доля пациентов, которые достигают полной ремиссии после завершения или рандомизированной схемы (A+AVD или ABVD), или альтернативной терапии первой линии.

A+AVD, брентуксимаб ведотин плюс доксорубицин, винбластин, дакарбазин; ABVD, доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин; ДИ, доверительный интервал; ПЭТ, позитронно-эмиссионная томография.

Фиг. 5

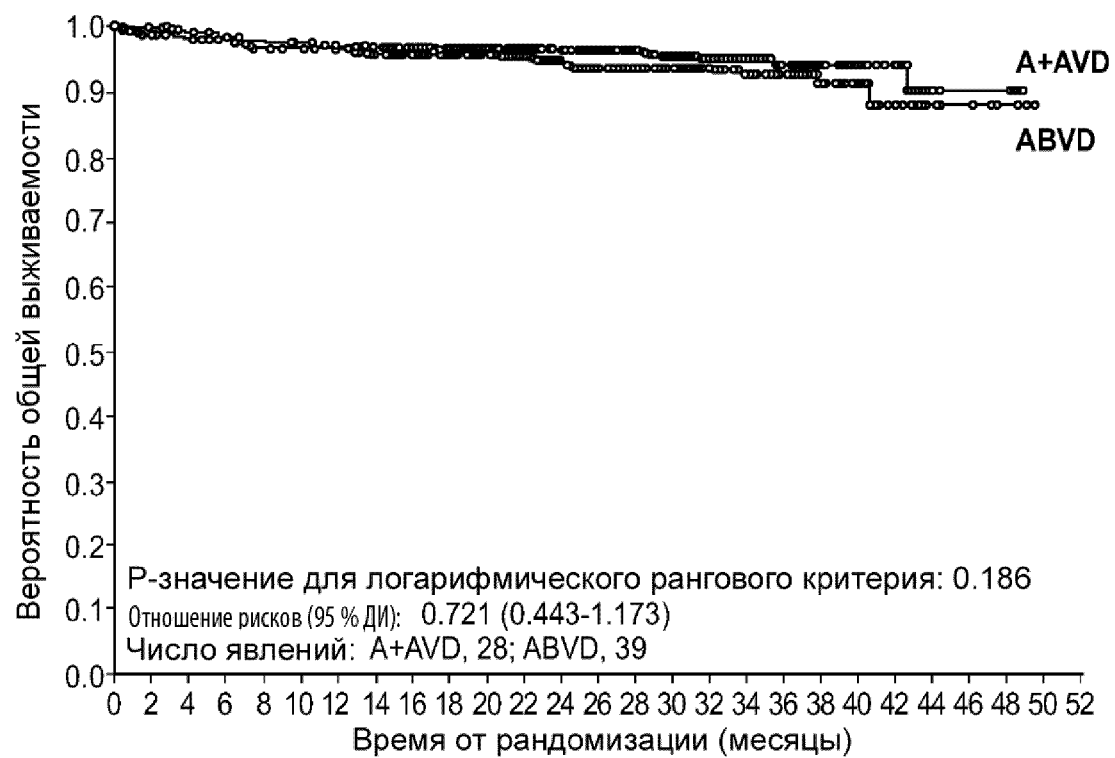
Таблица 4. Краткое описание нежелательных явлений в популяции для оценки безопасности.

Сводная информация о безопасности — кол-во (%)	A+AVD N = 662	ABVD N = 659
Любое нежелательное явление	653 (99)	646 (98)
Нежелательное явление, связанное с лекарственным средством	641 (97)	617 (94)
Нежелательное явление ≥ 3 степени тяжести	549 (83)	434 (66)
Нежелательное явление, связанное с лекарственным средством, ≥ 3 степени тяжести	525 (79)	389 (59)
Серьезное нежелательное явление	284 (43)	178 (27)
Серьезное нежелательное явление, связанное с лекарственным средством	240 (36)	125 (19)
Нежелательные явления, приводящие к отмене лекарственного средства или дозы	88 (13)	105 (16)
Нежелательное явление, приводящее к модификации дозы	423 (64)	293 (44)
Доза зафиксирована	44 (7)	32 (5)
Доза прервана	22 (3)	33 (5)
Доза снижена	191 (29)	65 (10)
Доза отложена	318 (48)	217 (33)
Случаи смерти во время исследования*	9 (1)	13 (2)
Случаи смерти от нежелательных явлений, связанных с лекарственным средством	8 (1)	7 (1)
Частота случаев госпитализации — на пациенто-год (95 % ДИ)	0.3363 (0.31–0.37)	0.2277 (0.20–0.25)
Стандартные нежелательные явления — кол-во (%)	Любая степень тяжести	Степень тяжести ≥ 3
Нейтропения	382 (58)	357 (54)
Тошнота	348 (53)	20 (3)
Запор	279 (42)	11 (2)
Рвота	216 (33)	23 (3)
Усталость	211 (32)	19 (3)
Периферическая сенсорная нейропатия	189 (29)	31 (5)
Диарея	181 (27)	19 (3)
Пирексия	179 (27)	19 (3)
Периферическая нейропатия	174 (26)	27 (4)
Алоpecia	173 (26)	1 (<1)
Сниженная масса	148 (22)	6 (<1)
Боль в животе	142 (21)	21 (3)
Анемия	140 (21)	54 (8)
Стоматит	138 (21)	10 (2)
Фебрильная нейтропения	128 (19)	128 (19)
Боль в костях	126 (19)	6 (<1)
Бессонница	126 (19)	4 (<1)
Снижение аппетита	118 (18)	5 (<1)
Кашель	97 (15)	0
Головная боль	95 (14)	2 (<1)
Артралгия	89 (13)	2 (<1)
Сниженное количество нейтрофилов	86 (13)	83 (13)
Диспепсия	84 (13)	1 (<1)
Парестезия	84 (13)	0
Боль в спине	83 (13)	4 (<1)
Одышка	82 (12)	9 (1)
Миалгия	81 (12)	3 (<1)
Боль в конечности	81 (12)	2 (<1)
Боль в ротоглотке	72 (11)	2 (<1)
Инфекция верхних дыхательных путей	70 (11)	5 (<1)
Повышенная аланинаминотрансфераза	68 (10)	22 (3)
	Любая степень тяжести	Степень тяжести ≥ 3
	295 (45)	260 (39)
	371 (56)	7 (1)
	241 (37)	4 (<1)
	183 (28)	9 (1)
	211 (32)	7 (1)
	111 (17)	3 (<1)
	121 (18)	5 (<1)
	147 (22)	13 (2)
	85 (13)	6 (<1)
	146 (22)	0
	40 (6)	1 (<1)
	65 (10)	4 (<1)
	67 (10)	25 (4)
	104 (16)	3 (<1)
	52 (8)	52 (8)
	66 (10)	1 (<1)
	82 (12)	1 (<1)
	76 (12)	2 (<1)
	123 (19)	0
	94 (14)	2 (<1)
	78 (12)	0
	79 (12)	67 (10)
	75 (11)	0
	73 (11)	0
	49 (7)	0
	124 (19)	11 (2)
	71 (11)	3 (<1)
	67 (10)	1 (<1)
	55 (8)	3 (<1)
	70 (11)	3 (<1)
	26 (4)	1 (<1)

Первичная профилактика с помощью Г-КСФ — кол-во (%)	Без первичной профилактики с Г-КСФ (n = 579)	Первичная профилактика с Г-КСФ (n = 83)	Без первичной профилактики с Г-КСФ (n = 616)	Первичная профилактика с Г-КСФ (n = 43)
Фебрильная нейтропения в 1 цикле	61 (11)	1 (1)	24 (4)	2 (5)
Фебрильная нейтропения в период исследования	119 (21)	9 (11)	49 (8)	3 (7)
Нейтропения [†]	425 (73)	29 (35)	352 (57)	9 (21)
Нейтропения ≥ 3 степени тяжести [†]	406 (70)	24 (29)	309 (50)	8 (19)
Нежелательное явление ≥ 3 степени тяжести [†]	502 (87)	47 (57)	414 (67)	20 (47)
Инфекционные и паразитарные заболевания (КСО)	322 (56)	39 (47)	312 (51)	19 (44)
Инфекционные и паразитарные заболевания ≥ 3 степени тяжести (КСО)	107 (18)	9 (11)	63 (10)	3 (7)
Серьезное нежелательное явление	257 (44)	27 (33)	171 (28)	7 (16)
Серьезные нежелательные явления в виде фебрильной нейтропении, нейтропении, сепсиса, нейтропенического сепсиса, гипертермии или инфекционных и паразитарных заболеваний (КСО). Случаи смерти в период исследования*	190 (33)	20 (24)	107 (17)	4 (9)
	8 (1)	1 (1) [‡]	12 (2)	1 (2)

*Определяется как смерть, которая происходит в течение 30 суток после последней дозы терапии первой линии, включает предпочтительные термины «нейтропения» и «сниженное количество нейтрофилов». †Пациент в группе A+AVD, у которого была первичная профилактика с Г-КСФ, получил Г-КСФ для лечения нейтропении, возникшей до 5 суток. A+AVD, брентуксимаб ведотин плюс доксорубицин, винбластин, дакарбазин; ABVD, доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин; ДИ - доверительный интервал; Г-КСФ, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; КСО, класс системы органов

Фиг. 5 продолж.



Количество пациентов в группе риска

A+AVD	664	653	642	636	631	627	621	612	599	580	520	489	429	350	317	261	199	171	121	70	52	32	6	4	4	0	0
ABVD	670	653	642	634	620	617	611	601	594	573	522	480	417	337	293	246	187	153	111	60	46	19	8	6	3	0	0

Фиг. 6

Фиг. 7

Подробная информация о модификации дозы брентуксимаба ведотина

Токсичность	≤2 степени тяжести		≥3 степени тяжести	
Негематологическая (исключая нейропатию)	Сохранить дозу на том же уровне		Приостановите применение A+AVD до тех пор, пока токсичность не снизится до степени тяжести ≤2 или пока не вернется к исходному уровню*	
Гематологическая	Сохранить дозу на том же уровне		Для лечения нейтропении следует использовать факторы роста (Г-КСФ или ГМ-КСФ) в соответствии с институциональными рекомендациями. При тромбоцитопении рассмотрите возможность переливания тромбоцитов и/или действуйте в соответствии с институциональными рекомендациями. При анемии руководствуйтесь институциональными рекомендациями	
Периферическая нейропатия	1 степени тяжести	2 степени тяжести	3 степени тяжести	4 степени тяжести
	Сохранить дозу на том же уровне	Уменьшить дозу до 0,9 мг/кг и возобновить лечение; если уже на уровне 0,9 мг/кг, продолжайте дозирование на этом уровне	Приостановите применение брентуксимаба ведотина до тех пор, пока токсичность не станет ≤2 степени тяжести, затем уменьшите дозу до 0,9 мг/кг и возобновите лечение. Если уже на уровне 0,9 мг/кг, то проконсультируйтесь со спонсором (AVD может быть продолжена или в то же время может быть приостановлена по усмотрению врача)	Прекратите применение брентуксимаба ведотина

Пациенты с клинически незначимыми лабораторными нарушениями баланса электролитов 3 или 4 степени тяжести могут продолжать лечение без перерыва.

A + AVD, брентуксимаб ведотин плюс доксорубицин, винбластин, дакарбазин; Г-КСФ, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ГМ-КСФ, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

Фиг. 8

Краткое описание первой последующей химиотерапии для пациентов, не достигших полного ответа при завершении терапии первой линии

Первая последующая химиотерапия — кол-во (%)	A+AVD N = 9	ABVD N = 22	Общее количество N = 31
Всего	7 (78)	15 (68)	22 (71)
Цисплатин + citarabin + дексаметазон	3 (33)	3 (14)	6 (19)
Карбоплатин + этопозид + ифосфамид	2 (22)	2 (9)	4 (13)
Цисплатин + citarabin + этопозид + метилпреднизолон	1 (11)	3 (14)	4 (13)
Брентуксимаб ведотин	0	1 (5)	1 (3)
Брентуксимаб ведотин + Бендамустин + ASCT	0	1 (5)	1 (3)
Карбоплатин + этопозид + ифосфамид + ASCT	1 (11)	0	1 (3)
Карбоплатин + этопозид + ифосфамид + ритуксимаб + ASCT	0	1 (5)	1 (3)
Карбоплатин + этопозид + ифосфамид + SCT	0	1 (5)	1 (3)
Дексаметазон + цисплатин + гемцитабин	0	1 (5)	1 (3)
Дексаметазон + citarabin + прокарбазин	0	1 (5)	1 (3)
Ритуксимаб + Бендамустин	0	1 (5)	1 (3)

A+AVD, брентуксимаб ведотин плюс доксорубицин, Винбластин, дакарбазин; ABVD, доксорубицин, блеомицин, Винбластин, дакарбазин; ASCT, трансплантация аутологичных стволовых клеток; SCT, трансплантация стволовых клеток.

Фиг. 9

Краткое описание причин перехода на альтернативную химиотерапию во время терапии первой линии (популяция для оценки безопасности).

Причина перехода на альтернативную химиотерапию — кол-во (%)	A+AVD N = 662	ABVD N = 659	Общее кол-во N = 1321
Нежелательное явление	12 (80)	1 (11)	13 (54)
Оценка по шкале Довиль 5	1 (7)	4 (44)	5 (21)
Другая	2 (13)*	4 (44)†	6 (25)

A + AVD, брентуксимаб ведотин плюс доксорубицин, винбластин, дакарбазин; ABVD, доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин.

*Причина не указана для обоих пациентов

†Причины включали токсичность (1), неудовлетворительный ответ (3)

Фиг. 10

A+AVD N = 662				
	Брентуксимаб ведотин	Доксорубицин	Винбластин	Дакарбазин
Продолжительность лечения (недели)				
n	662	656	661	661
Среднее значение (стандартное отклонение)	23.19 (5.646)	23.88 (5.362)	23.60 (5.600)	23.89 (5.335)
Медиана	24.21	24.57	24.43	24.57
Мин, макс	2.0, 35.0	2.0, 48.9	2.0, 48.9	2.0, 48.9
Общее количество полученных доз				
n	662	656	661	661
Среднее значение (стандартное отклонение)	10.8 (2.60)	11.2 (2.38)	11.0 (2.50)	11.2 (2.37)
Медиана	12.0	12.0	12.0	12.0
Мин, макс	1, 12	1, 12	1, 12	1, 12
Количество циклов лечения				
n	662	656	661	661
Среднее значение (стандартное отклонение)	5.5 (1.21)	5.6 (1.13)	5.6 (1.18)	5.6 (1.12)
Медиана	6.0	6.0	6.0	6.0
Мин, макс	1, 6	1, 6	1, 6	1, 6
Действие в отношении исследуемого лекарственного средства – кол-во (%)	434 (66)	355 (54)	378 (57)	350 (53)
Доза снижена по назначению	170 (26)	25 (4)	58 (9)	29 (4)
Доза снижена не по назначению	3 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
Доза увеличена по назначению	0	0	0	0
Доза увеличена не по назначению	0	0	0	0
Доза зафиксирована	41 (6)	2 (<1)	12 (2)	1 (<1)
Доза пропущена	0	0	1 (<1)	0
Доза прервана	12 (2)	8 (1)	1 (<1)	11 (2)
Доза отложена	315 (48)	323 (49)	319 (48)	317 (48)
Доза отменена навсегда	71 (11)	38 (6)	52 (8)	38 (6)
ABVD N = 659				
	Блеомицин	Доксорубицин	Винбластин	Дакарбазин
Продолжительность лечения (недели)				
n	659	649	659	659
Среднее значение (стандартное отклонение)	22.38 (5.694)	23.88 (4.669)	23.65 (4.880)	23.86 (4.658)
Медиана	24.00	24.00	24.00	24.00
Мин, макс	2.0, 39.1	2.0, 45.4	2.0, 45.4	2.0, 45.4
Общее количество полученных доз				
n	659	649	659	659
Среднее значение (стандартное отклонение)	10.7 (2.64)	11.4 (2.00)	11.3 (2.13)	11.4 (2.02)
Медиана	12.0	12.0	12.0	12.0
Мин, макс	1, 12	1, 12	1, 12	1, 12
Количество циклов лечения				
n	659	649	659	659
Среднее значение (стандартное отклонение)	5.4 (1.24)	5.7 (0.95)	5.7 (1.01)	5.7 (0.96)
Медиана	6.0	6.0	6.0	6.0
Мин, макс	1, 6	1, 6	1, 6	1, 6
Действие в отношении исследуемого препарата – кол-во (%)	315 (48)	250 (38)	281 (43)	256 (39)
Доза снижена по назначению	17 (3)	24 (4)	61 (9)	19 (3)
Доза снижена не по назначению	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
Доза увеличена по назначению	0	0	1 (<1)	0
Доза увеличена не по назначению	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
Доза зафиксирована	32 (5)	1 (<1)	9 (1)	1 (<1)
Доза пропущена	2 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	2 (<1)
Доза прервана	6 (<1)	11 (2)	3 (<1)	28 (4)
Доза отложена	211 (32)	218 (33)	219 (33)	215 (33)
Доза отменена навсегда	106 (16)	22 (3)	34 (5)	22 (3)

A+AVD, брентуксимаб ведотин плюс доксорубицин, винбластин, дакарбазин; ABVD, доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин.

Фиг. 11

Краткое описание периферической нейропатии (SMQ) (популяция для оценки безопасности)

Пациенты с явлением — кол-во (%)	A+AVD N = 662	ABVD N = 659	Общее количество N = 1321
Любое явление, связанное с периферической нейропатией (SMQ)	442 (67)	286 (43)	728 (55)
Периферическая моторная нейропатия (SSQ)*	74 (11)	29 (4)	103 (8)
Периферическая моторная нейропатия	42 (6)	8 (1)	50 (4)
Мышечная слабость	36 (5)	18 (3)	54 (4)
Вегетативная нейропатия	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
Паралич малоберцового нерва	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
Мышечная атрофия	2 (<1)	0	2 (<1)
Гипотония	0	1 (<1)	1 (<1)
Периферическая сенсорная нейропатия (SSQ)†	429 (65)	273 (41)	702 (53)
Периферическая сенсорная нейропатия	189 (29)	111 (17)	300 (23)
Периферическая нейропатия	174 (26)	85 (13)	259 (20)
Парестезия	84 (13)	73 (11)	157 (12)
Гипестезия	33 (5)	27 (4)	60 (5)
Полинейропатия	10 (2)	6 (<1)	16 (1)
Невралгия	8 (1)	1 (<1)	9 (<1)
Чувство жжения	2 (<1)	4 (<1)	6 (<1)
Дизестезия	4 (<1)	1 (<1)	5 (<1)
Нарушение походки	3 (<1)	0	3 (<1)
Токсическая нейропатия	3 (<1)	0	3 (<1)
Нейротоксичность	2 (<1)	0	2 (<1)
Сенсорные нарушения	0	1 (<1)	1 (<1)

*Включает предпочтительный термин из периферической моторной нейропатии, периферической сенсомоторной нейропатии, паралича малоберцового нерва, мышечной слабости, гипотонии или мышечной атрофии.

†Включает все другие предпочтительные термины, кроме вегетативной нейропатии, и шесть предпочтительных терминов для периферической моторной нейропатии.

A + AVD, брентуксимаб ведотин плюс доксорубицин, винбластин, дакарбазин; ABVD, доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин; SMQ, стандартизированный медицинский словарь по нормативно-правовой деятельности; SSQ, специальный поисковый запрос