

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **040840**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.08.03

(51) Int. Cl. **C07K 16/28** (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

(21) Номер заявки
201791421

(22) Дата подачи заявки
2015.12.21

(54) АНТИТЕЛА ПРОТИВ CSF1R ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ PVNS

(31) **62/095,297; 62/163,251**

(32) **2014.12.22; 2015.05.18**

(33) **US**

(43) **2017.10.31**

(86) **PCT/US2015/067012**

(87) **WO 2016/106180 2016.06.30**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ФАЙВ ПРАЙМ ТЕРАПЬЮТИКС,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
**Сикорски Роберт, Хамблтон Джули,
Санкар Нилакантан (US)**

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

(56) RIES CAROLA H. ET AL.: "Targeting Tumor-Associated Macrophages with Anti-CSF-1R Antibody Reveals a Strategy for Cancer Therapy", 16 June 2014 (2014-06-16), CANCER CELL, PAGE(S) 846-859, XP028855510, ISSN: 1535-6108, See paragraphs "Antibody RG7155 blocks CSF-1R dimerization", end of paragraph "RG7155 depletes CSF-1R+CD163+ macrophages in vitro and in vivo", "RG7155 treatment results in marked clinical benefit for patients with diffuse-type giant cell tumors", "Clinical phase 1 trial" Philippe A. Cassier ET AL.: "CSF1R inhibition with emactuzumab in locally advanced diffuse-type tenosynovial giant cell tumours of the soft tissue: a dose-escalation and dose-expansion phase 1 study", The Lancet. Oncology, 1 August 2014 (2014-08-01), pages 949-956, XP055256638, England DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00132-1, Retrieved from the Internet: URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204515001321/pdf?md5=477762d4d1l94874b5cdcf8d83863f50&pid=I-s2.0-S1470204515001321-main.pdf> [retrieved on 2016-03-09], p. 954, RH column, last sentence of the full par

WO-A2-2011140249

(57) Изобретение относится к способу лечения пигментированного виллонодулярного синовита (PVNS) у индивида, включающему введение индивиду 1-4 мг/кг антитела, которое связывается с CSF1R человека, к антителу, используемому в этом способе, к применению этого антитела для уменьшения боли в суставах у индивида с PVNS.

B1

040840

040840

B1

Область техники

Раскрыты способы лечения пигментный виллезнодулярный синовит (PVNS) антителами, которые связывают рецептор колониестимулирующего фактора 1 (CSF1R).

Предшествующий уровень техники

Рецептор колониестимулирующего фактора 1 (обозначаемый в настоящем описании как CSF1R; также обозначаемый в данной области как рецептор FMS, FIM2, C-FMS, M-CSF, и CD115) представляет собой однопроходный трансмембранный рецептор с N-концевым внеклеточным доменом (ECD) и C-концевым внутриклеточным доменом с тирозинкиназной активностью. Связывание лиганда CSF1 или лиганда интерлейкина 34 (обозначаемого в настоящем описании как IL-34; Lin et al., Science, 320: 807-11 (2008)) с CSF1R приводит к димеризации рецептора, повышению тирозинкиназной активности белка CSF1R, фосфорилированию остатков тирозина CSF1R и последующих событий сигнального каскада. Активация CSF1R CSF1 или IL-34 приводит к направленной миграции, выживанию, пролиферации и дифференцировке моноцитов и макрофагов, а также других линий моноцитов, таких как остеокласты, дендритные клетки и микроглия.

Пигментный виллезнодулярный синовит (PVNS) представляет собой солидную опухоль синовиальной оболочки с признаками реактивного воспаления и клональной неопластической пролиферации, при которой сверхэкспрессируется колониестимулирующий фактор-1 (CSF1). Обычная транслокация гена CSF1 (1p13) к промотору COL6A3 (2q35) представлена приблизительно у 60% пациентов с PVNS. Транслокация сопровождается сверхэкспрессией CSF1 в синовиальной оболочке. Кроме того, приблизительно 40% пациентов с PVNS характеризуются сверхэкспрессией CSF1 при отсутствии идентифицированной транслокации CSF1. Постоянное присутствие сверхэкспрессии CSF1 во всех случаях PVNS и реактивный синовит подтверждают важную роль CSF1 в спектре патологий синовиальных оболочек и пригодность направленного терапевтического воздействия на взаимодействия CSF1/CSF1R. См. West et al., 2006, Proc. Natl. Acad. Sci USA, 103: 690-695.

При PVNS сверхэкспрессия CSF1 присутствует у меньшей части синовиальных клеток, тогда как большая часть клеточного инфильтрата экспрессирует CSF1R, а не CSF1. Это было охарактеризовано как эффект "обустройства окружения" опухоли с aberrантной экспрессией CSF1 в опухолевых клетках, приводящий к аномальному накоплению не связанных с новообразованиями клеток, которые формируют массу.

Хирургическая операция является предпочтительным способом лечения для пациентов с локализованным PVNS. Рецидивы возникают у 8-20% пациентов, и их часто лечат повторным удалением. Теносиновиальная гигантоклеточная опухоль диффузного типа (TGCT/PVNS или PVNS/dtTGCT), как правило, рецидивирует чаще (33-50%) и характеризуется более агрессивным клиническим течением. У пациентов часто проявляются симптомы, и в течение всего времени жизни им требуются многие хирургические процедуры. Для пациентов с нерезектабельным заболеванием или многократными рецидивами системная терапия с использованием ингибиторов CSF1R может помочь отсрочивать или устранять необходимость хирургических операций и улучшать функциональные исходы. См. Ravi et al., 2011, Am. J. Pathol., 179: 240-247.

На пациентах с PVNS оценивали иматиниб, неспецифический ингибитор CSF1R. Включали двадцать девять пациентов из 12 институтов в Европе, Австралии и Соединенных Штатов Америки. Средний возраст составлял 41 год, и наиболее распространенным очагом заболевания являлось колено (n=17; 59%). Два пациента страдали заболеванием с метастазами в легких и/или костях. Пять из 27 оцениваемых пациентов имели полный (n=1) или частичный ответ (n=4) на RECIST для полной частоты общего ответа 19%. Двадцать из 27 пациентов (74%) имели стабильное заболевание. Симптоматическое улучшение отмечали у 16 из 22 пациентов (73%), у которых оценивали симптомы. Несмотря на высокий показатель симптоматического улучшения и общий благоприятный профиль безопасности, 10 пациентов досрочно завершали лечение вследствие токсичности или других причин.

Альтернативно, необходимыми являются менее токсичные виды лечения PVNS.

Сущность изобретения

В некоторых вариантах осуществления предоставлены способы лечения пролиферативного нарушения, затрагивающего синовиальное соединение и/или влагалище сухожилия у индивидуума, включающие введение индивидууму эффективного количества антитела, которое связывает CSF1R. В некоторых вариантах осуществления пролиферативное нарушение выбрано из пигментного виллезнодулярного синовита (PVNS), гигантоклеточной опухоли влагалища сухожилия (GCTTS) и теносиновиальной гигантоклеточной опухоли (TGCT), такой как теносиновиальная гигантоклеточная опухоль диффузного типа (dtTGCT). В некоторых вариантах осуществления нарушение представляет собой пигментный виллезнодулярный синовит/теносиновиальную гигантоклеточную опухоль диффузного типа (PVNS/dtTGCT). В некоторых вариантах осуществления предоставлены способы лечения пигментного виллезнодулярного синовита (PVNS) у индивидуума, включающие введение индивидууму эффективного количества антитела, которое связывается с CSF1R.

В некоторых вариантах осуществления антитело вводят один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели или раз в месяц. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе по

меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 10, по меньшей мере 12, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 20, по меньшей мере 30, по меньшей мере 40, по меньшей мере 50 или по меньшей мере 100 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе 1, 2, 3 или 4 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления объем опухоли PVNS уменьшается по меньшей мере на 30% или по меньшей мере на 40%, или по меньшей мере на 50%, или по меньшей мере на 60%, или по меньшей мере на 70% после введения по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти или по меньшей мере десяти доз антитела, которое связывает CSF1R. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли представляет собой объем опухоли в одном суставе. В некоторых вариантах осуществления один сустав выбран из тазобедренного сустава и коленного сустава. В некоторых вариантах осуществления объем опухоли представляет собой общий объем опухоли во всех суставах, пораженных PVNS. В некоторых вариантах осуществления индивидуум испытывает один или более одного следующих улучшений симптомов: (a) уменьшение боли в суставе, (b) увеличение амплитуды движений в суставе и (c) увеличение функциональной способности сустава после по меньшей мере одной дозы антитела.

В некоторых вариантах осуществления перед введением первой дозы антитела индивидуум получал первую терапию, выбранную из хирургической синовэктомии, дистанционной лучевой терапии, радиоизотопной синовэктомии и замены сустава. В некоторых вариантах осуществления PVNS рецидивировал или прогрессировал после первичной терапии. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят до терапии, выбранной из хирургической синовэктомии, дистанционной лучевой терапии, радиоизотопной синовэктомии и замены сустава. В некоторых вариантах осуществления опухоль является неоперабельной. В некоторых вариантах осуществления индивидуум не получал ранее терапию иматинибом или nilотинибом, тогда как в других вариантах осуществления индивидуум получал ранее лечение иматинибом или nilотинибом. В некоторых вариантах осуществления индивидуум не получал ранее лечение ингибитором CSF1R, тогда как в других вариантах осуществления индивидуум получал ранее лечение ингибитором CSF1R.

В любой из композиций или способов, описываемых в настоящем описании, тяжелая цепь и/или легкая цепь антитела против CSF1R может содержать описанную ниже структуру.

В любой из композиций или способов, описываемых в настоящем описании, тяжелая цепь антитела против CSF1R может содержать последовательность, которая является по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99 или 100% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 9, 11, 13 и 39-45. В любом из способов, описываемых в настоящем описании, легкая цепь антитела против CSF1R может содержать последовательность, которая является по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99 или 100% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 10, 12, 14 и 46-52. В любой из композиций или способов, описываемых в настоящем описании, тяжелая цепь антитела против CSF1R может содержать последовательность, которая является по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99% или 100% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 9, 11, 13 и 39-45, и легкая цепь антитела против CSF1R может содержать последовательность, которая является по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99% или 100% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 10, 12, 14 и 46-52.

В любой из композиций или способов, описываемых в настоящем описании, CDR1 HC, CDR2 HC и CDR3 HC антитела против CSF1R может содержать группу последовательностей, выбранных из:

(a) SEQ ID NO: 15, 16 и 17; (b) SEQ ID NO: 21, 22 и 23 и (c) SEQ ID NO: 27, 28 и 29. В любой из композиций или способов, описываемых в настоящем описании, CDR1 LC, CDR2 LC и CDR3 LC антитела против CSF1R может содержать группу последовательностей, выбранных из: (a) SEQ ID NO: 18, 19 и 20; (b) SEQ ID NO: 24, 25 и 26 и (c) SEQ ID NO: 30, 31 и 32.

В любой из композиций или способов, описываемых в настоящем описании, тяжелая цепь антитела против CSF1R может содержать HC CDR1, HC CDR2 и HC CDR3, где HC CDR1, HC CDR2 и HC CDR3 содержат группу последовательностей, выбранных из: (a) SEQ ID NO: 15, 16 и 17; (b) SEQ ID NO: 21, 22 и 23 и (c) SEQ ID NO: 27, 28 и 29; и легкая цепь может содержать CDR1 LC, CDR2 LC и CDR3 LC, где CDR1 LC, CDR2 LC и CDR3 LC содержат группу последовательностей, выбранных из: (a) SEQ ID NO: 18, 19 и 20; (b) SEQ ID NO: 24, 25 и 26 и (c) SEQ ID NO: 30, 31 и 32.

В любой из композиций или способов, описываемых в настоящем описании, антитело против CSF1R может содержать: (a) тяжелую цепь, содержащую последовательность, которая является по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99 или 100% идентичной SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, содержащую последовательность, которая является по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99 или 100% идентичной SEQ ID NO: 10; (b) тяжелую цепь, содержащую последовательность, которая является по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%,

по меньшей мере на 99 или 100% идентичной SEQ ID NO: 52.

В любой из композиций или способов, описываемых в настоящем описании, антитело против CSF1R может содержать: (а) тяжелую цепь, содержащую CDR1 тяжелой цепи (HC), содержащую последовательность SEQ ID NO: 15, CDR2 HC, содержащую последовательность SEQ ID NO: 16, и CDR3 HC, содержащую последовательность SEQ ID NO: 17, и легкую цепь, содержащую CDR1 легкой цепи (LC), содержащую последовательность SEQ ID NO: 18, CDR2 LC, содержащую последовательность SEQ ID NO: 19, и CDR3 LC, содержащую последовательность SEQ ID NO: 20; (b) тяжелую цепь, содержащую CDR1 тяжелой цепи (HC), содержащую последовательность SEQ ID NO: 21, CDR2 HC, содержащую последовательность SEQ ID NO: 22, и CDR3 HC, содержащую последовательность SEQ ID NO: 23, и легкую цепь, содержащую CDR1 легкой цепи (LC), содержащую последовательность SEQ ID NO: 24, CDR2 LC, содержащую последовательность SEQ ID NO: 25, и CDR3 LC, содержащую последовательность SEQ ID NO: 26; или (с) тяжелую цепь, содержащую CDR1 тяжелой цепи (HC), содержащую последовательность SEQ ID NO: 27, CDR2 HC, содержащую последовательность SEQ ID NO: 28, и CDR3 HC, содержащую последовательность SEQ ID NO: 29, и легкую цепь, содержащую CDR1 легкой цепи (LC), содержащую последовательность SEQ ID NO: 30, CDR2 LC, содержащую последовательность SEQ ID NO: 31, и CDR3 LC, содержащую последовательность SEQ ID NO: 32.

В любой из композиций или способов, описываемых в настоящем описании, антитело против CSF1R может содержать: (а) тяжелую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 53, и легкую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 60; (b) тяжелую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 53, и легкую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 61; или (с) тяжелую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 58, и легкую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где антитело содержит: (а) тяжелую цепь, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 53, и легкую цепь, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 60; (b) тяжелую цепь, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 53, и легкую цепь, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 61; или (с) тяжелую цепь, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 58, и легкую цепь, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 65.

В любой из композиций или способов, описываемых в настоящем описании, антитело против CSF1R может представлять собой гуманизированное антитело. В любой из композиций или способов, описываемых в настоящем описании, антитело против CSF1R может представлять собой любое из huAb1, huAb2, huAb3, huAb4, huAb5, huAb6, huAb7, huAb8, huAb9, huAb10, huAb11, huAb12, huAb13, huAb14, huAb15 или huAb16 (см. фиг. 1-2). В любой из композиций или способов, описываемых в настоящем описании, антитело против CSF1R можно выбирать из Fab, Fv, scFv, Fab' и (Fab')₂. В любой из композиций или способов, описываемых в настоящем описании, антитело против CSF1R может представлять собой химерное антитело. В любой из композиций или способов, описываемых в настоящем описании, антитело против CSF1R можно выбирать из IgA, IgG и IgD. В любой из композиций или способов, описываемых в настоящем описании, антитело против CSF1R может представлять собой IgG. В любом из способов, описываемых в настоящем описании, антитело может представлять собой IgG1 или IgG2.

В любой из композиций или способов, описываемых в настоящем описании, антитело против CSF1R может связываться с CSF1R человека и/или связывается с CSF1R яванского макака. В любой из композиций или способов, описываемых в настоящем описании, антитело против CSF1R может блокировать связывание лиганда с CSF1R. В любой из композиций или способов, описываемых в настоящем описании, антитело против CSF1R может блокировать связывание CSF1 и/или IL-34 с CSF1R. В любой из композиций или способов, описываемых в настоящем описании, антитело против CSF1R может блокировать связывание CSF1 и IL-34 с CSF1R. В любой из композиций или способов, описываемых в настоящем описании, антитело против CSF1R может ингибировать индуцируемое лигандом фосфорилирование CSF1R. В любой из композиций или способов, описываемых в настоящем описании, антитело против CSF1R может ингибировать индуцируемое CSF1 и/или IL-34 фосфорилирование CSF1R. В любой из композиций или способов, описываемых в настоящем описании, антитело против CSF1R может связываться с CSF1R человека с аффинностью (K_D) менее чем 1 нМ. В любой из композиций или способов, описываемых в настоящем описании, антитело против CSF1R может ингибировать пролиферацию моноцитов и/или реакции, направленные на выживание, в присутствии CSF1 или IL-34.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1A-C представлено выравнивание переменных областей гуманизированной тяжелой цепи для каждого из гуманизированных антител huAb1-huAb16, как обсуждается в примере 1. Заключенные в рамку остатки представляют собой аминокислоты в акцепторной последовательности человека, которые снова заменяли соответствующим остатком, принадлежащим мыши.

На фиг. 2A-C представлено выравнивание переменных областей гуманизированной легкой цепи для каждого из гуманизированных антител huAb1-huAb16, как обсуждается в примере 1. Заключенные в рамку остатки представляют собой остатки в акцепторной последовательности человека, которые снова заменяли соответствующим остатком, принадлежащим мыши.

На фиг. 3 приведено схематическое представление клинического испытания, обобщенного в примерах 4 и 5, с использованием антитела huAb1, также известного как FPA008.

Подробное описание

Настоящее изобретение относится к способам лечения PVNS у индивидуума, включающим введение антитела против CSF1R индивидууму.

Заголовки разделов, используемых в настоящем описании, предназначены только для организационных целей, и их не следует интерпретировать как ограничивающие описываемый объект изобретения. Все цитируемые в настоящем описании ссылки, включая патентные заявки и публикации, полностью включены в настоящее описание посредством ссылки для любых целей.

Определения

Если не определено иное, научные и технические термины, используемые в контексте настоящего изобретения, имеют значения, которые общепринято понимают специалисты в данной области. Кроме того, если из контекста не следует иное, термины в единственном числе включают формы множественного числа, и термины во множественном числе включают формы единственного числа.

Иллюстративные способы, используемые в отношении рекомбинантной ДНК, синтеза олигонуклеотидов, тканевой культуры и трансформации (например, электропорации, липофекции), ферментативных реакций, и способы очистки известны в данной области. Многие такие способы и процедуры описаны наряду с другими источниками, например, у Sambrook et al. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (2nd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989)). Кроме того, иллюстративные способы химического синтеза, видов химического анализа, фармацевтического препарата, формулирования и доставки, и лечения пациентов также известны в данной области.

В настоящей заявке применение "или" означает "и/или", если не указано иное. В отношении пункта формулы изобретения, зависящего от другого зависимого пункта, применение "или" служит обратной ссылкой на более чем один предшествующий независимый или зависимый пункт формулы изобретения только в качестве альтернативы. Также термины, такие как "элемент" или "компонент", включают как элементы, так и компоненты, содержащие одну единицу, и элементы и компоненты, которые содержат более одной субединицы, если конкретно не указано иное.

Как используют в соответствии с настоящим описанием, следующие ниже термины, если не указано иное, следует понимать как обладающие следующими значениями.

Термины "молекула нуклеиновой кислоты" и "полинуклеотид" можно использовать взаимозаменяемо, и они относятся к полимеру нуклеотидов. Такие полимеры нуклеотидов могут содержать природные и/или искусственные нуклеотиды и включают, но не ограничиваются ими, ДНК, РНК и ПНК. "Последовательность нуклеиновой кислоты" относится к линейной последовательности нуклеотидов, которые содержат молекулу нуклеиновой кислоты или полинуклеотид.

Термины "полипептид" и "белок" используют взаимозаменяемо для обозначения полимера из аминокислотных остатков, и они не являются ограниченными минимальной длиной. Такие полимеры из аминокислотных остатков могут содержать природные и/или искусственные аминокислотные остатки и включают, но не ограничиваются ими, пептиды, олигопептиды, димеры, тримеры и мультимеры аминокислотных остатков. Полноразмерные белки и их фрагменты входят в определение. Термины также включают постэкспрессионные модификации полипептида, например гликозилирование, сиамирование, ацетилирование, фосфорилирование и т.п. Кроме того, для целей настоящего изобретения "полипептид" относится к белку, который содержит модификации, такие как делеции, добавления и замены (как правило, консервативные по своей природе) в нативной последовательности, при условии, что белок сохраняет желаемую активность. Эти модификации могут быть намеренными, как посредством сайт-специфического мутагенеза, или могут быть случайными, такими как в результате мутаций хозяев, которые продуцируют белки или ошибки вследствие амплификации ПЦР.

Термин "CSF1R" в настоящем описании относится к полноразмерному CSF1R, который содержит N-концевой ECD, трансмембранный домен и внутриклеточный тирозинкиназный домен, с N-концевой лидерной последовательностью или без нее. В некоторых вариантах осуществления CSF1R представляет собой CSF1R человека, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 2.

Со ссылкой на антитела против CSF1R термин "блокирует связывание" лиганда, такого как CSF1 и/или IL-34, и его грамматические варианты используют для обозначения способности ингибировать взаимодействие между CSF1R и лигандом CSF1R, таким как CSF1 и/или IL-34. Такое ингибирование может происходить по любому механизму, включая непосредственное препятствование связыванию лиганда, например, вследствие перекрывания участков связывания на CSF1R, и/или конформационные изменения в CSF1R, вызываемые антителом, которое изменяет аффинность лиганда, и т.д. Антитела и фрагменты антител, обозначаемые как "функциональные", характеризуются тем, что обладают такими свойствами.

Как используют в настоящем описании, термин "антитело" относится к молекуле, содержащей, по меньшей мере, определяющую комплементарность область (CDR) 1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи и, по меньшей мере, CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, где молекула способна связываться с антигеном. Тер-

мин антитело включает, но не ограничивается ими, фрагменты, которые способны связывать антиген, такие как Fv, одноцепочечный Fv (scFv), Fab, Fab' и (Fab')₂. Термин антитело также включает, но не ограничивается ими, химерные антитела, гуманизированные антитела и антитела, принадлежащие различным видам, таким как мышь, человек, яванский макак и т.д.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит по меньшей мере одну тяжелую цепь, содержащую переменную область тяжелой цепи и по меньшей мере участок константной области тяжелой цепи, и по меньшей мере одну легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи и по меньшей мере участок константной области легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит две тяжелые цепи, где каждая тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи и по меньшей мере участок константной области тяжелой цепи, и две легкие цепи, где каждая легкая цепь содержит переменную область легкой цепи и по меньшей мере участок константной области легкой цепи. Как используют в настоящем описании, считают, что одноцепочечный Fv (scFv), или любое другое антитело, которое содержит, например, одну полипептидную цепь, содержащую все шесть CDR (три CDR тяжелой цепи и три CDR легкой цепи), содержит тяжелую цепь и легкую цепь. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь представляет собой область антитела, которая содержит три CDR тяжелой цепи, и легкая цепь представляет собой область антитела, которая содержит три CDR легкой цепи.

Как используют в настоящем описании, термин "переменная область тяжелой цепи" относится к области, содержащей тяжелую цепь CDR1, каркас (FR) 2, CDR2, FR3 и CDR3. В некоторых вариантах осуществления переменная область тяжелой цепи также содержит, по меньшей мере, участок FR1 и/или, по меньшей мере, участок FR4. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь CDR1 соответствует остаткам по Kabat 26-35; тяжелая цепь CDR2 соответствует остаткам по Kabat 50-65; и тяжелая цепь CDR3 соответствует остаткам по Kabat 95-102. См., например, Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest (1987 and 1991, NIH, Bethesda, Md.) и фиг. 1. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь CDR1 соответствует остаткам по Kabat 31-35; тяжелая цепь CDR2 соответствует остаткам по Kabat 50-65; и тяжелая цепь CDR3 соответствует остаткам по Kabat 95-102. См. там же.

Как используют в настоящем описании, термин "константная область тяжелой цепи" относится к области, содержащей по меньшей мере три константных домена тяжелой цепи, C_H1, C_H2 и C_H3. Неограничивающие иллюстративные константные области тяжелой цепи включают γ , δ и α . Неограничивающие иллюстративные константные области тяжелой цепи также включают ϵ и μ . Каждая константная область тяжелой цепи соответствует изотипу антитела. Например, антитело, содержащее константную область γ представляет собой антитело IgG, антитело, содержащее константную область δ представляет собой антитело IgD, и антитело, содержащее константную область α представляет собой антитело IgA. Кроме того, антитело, содержащее константную область μ представляет собой антитело IgM, и антитело, содержащее константную область ϵ представляет собой антитело IgE. Определенные изотипы можно дополнительно разделять на подклассы. Например, Антитела IgG включают, но не ограничиваются ими, антитела IgG1 (содержащее константную область γ_1), IgG2 (содержащее константную область γ_2), IgG3 (содержащее константную область γ_3) и IgG4 (содержащее константную область γ_4); антитела IgA включают, но не ограничиваются ими, антитела IgA1 (содержащее константную область α_1) и IgA2 (содержащее константную область α_2), и антитела IgM включают, но не ограничиваются ими, IgM1 и IgM2.

В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит одну или более мутаций (или замен), добавлений или делеций, которые придают желаемую характеристику антителу. Неограничивающая иллюстративная мутация представляет собой мутацию S241P в шарнирной области IgG4 (между константными доменами C_H1 и C_H2), которая изменяет мотив CPSCP на CPPCP IgG4, который является аналогичным соответствующему мотиву в IgG1. Такая мутация, в некоторых вариантах осуществления приводит к более стабильному антителу IgG4. См., например, Angal et al., Mol. Immunol. 30: 105-108 (1993); Bloom et al., Prot. Sci. 6: 407-415 (1997); Schuurman et al., Mol. Immunol. 38: 1-8 (2001).

Как используют в настоящем описании термин "тяжелая цепь" относится к полипептиду, содержащему по меньшей мере переменную область тяжелой цепи с лидерной последовательностью или без нее. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь содержит по меньшей мере участок константной области тяжелой цепи. Как используют в настоящем описании, термин "полноразмерная тяжелая цепь" относится к полипептиду, содержащему переменную область тяжелой цепи и константную область тяжелой цепи с лидерной последовательностью или без нее.

Как используют в настоящем описании, термин "переменная область легкой цепи" относится к области, содержащей CDR1, каркас (FR) 2, CDR2, FR3 и CDR3 легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления переменная область легкой цепи также содержит FR1 и/или FR4. В некоторых вариантах осуществления CDR1 легкой цепи соответствует остаткам по Kabat 24-34; CDR2 легкой цепи соответствует остаткам по Kabat 50-56; и CDR3 легкой цепи соответствует остаткам по Kabat 89-97. См., например, Sequences of Proteins of Immunological Interest (1987 and 1991, NIH, Bethesda, Md.) и фиг. 1.

Как используют в настоящем описании, термин "константная область легкой цепи" относится к об-

ласти, содержащей константный домен легкой цепи C_L. Неограничивающие иллюстративные константные области легкой цепи включают λ и κ .

Как используют в настоящем описании, термин "легкая цепь" относится к полипептиду, содержащему по меньшей мере вариабельную область легкой цепи с лидерной последовательностью или без нее. В некоторых вариантах осуществления легкая цепь содержит по меньшей мере участок константной области легкой цепи. Как используют в настоящем описании термин "полноразмерная легкая цепь" относится к полипептиду, содержащему вариабельную область легкой цепи и константную область легкой цепи с лидерной последовательностью или без нее.

Как используют в настоящем описании "химерное антитело" относится к антителу, содержащему по меньшей мере одну вариабельную область от первого вида (такого как мышь, крыса, яванский макак и т.д.) и по меньшей мере одну константную область от второго вида (такого как человек, яванский макак и т.д.). В некоторых вариантах осуществления химерное антитело содержит по меньшей мере одну вариабельную область мыши и по меньшей мере одну константную область человека. В некоторых вариантах осуществления химерное антитело содержит по меньшей мере одну вариабельную область яванского макака и по меньшей мере одну константную область человека. В некоторых вариантах осуществления химерное антитело содержит по меньшей мере одну вариабельную область крысы и по меньшей мере одну константную область мыши. В некоторых вариантах осуществления все вариабельные области химерного антитела принадлежат первому виду, и все константные области химерного антитела принадлежат второму виду.

Как используют в настоящем описании, "гуманизированное антитело" относится к антителу, в котором по меньшей мере одну аминокислоту в каркасной области не принадлежащей человеку вариабельной области заменяли соответствующей аминокислотой из принадлежащей человеку вариабельной области. В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело содержит по меньшей мере одну константную область человека или ее фрагмент. В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело представляет собой Fab, scFv, a (Fab')₂ и т.д.

Как используют в настоящем описании "антитело с пересаженной CDR" относится к гуманизированному антителу, в котором определяющие комплементарности области (CDR), принадлежащие первому (не принадлежащему человеку) виду пересаживали в каркасные области (FR), принадлежащие второму (являющемуся человеком) виду.

Как используют в настоящем описании "антитело человека" относится к антителам, образуемым у людей, антителам, образуемым у не являющихся человеком животных, которые содержат гены иммуноглобулина человека, таким как XenoMouse®, и антителам, селективируемым способами *in vitro*, такими как фаговый дисплей, где репертуар антител основан на последовательностях иммуноглобулина человека.

Термин "лидерная последовательность" относится к последовательности аминокислотных остатков, располагаемых на N-конце полипептида, которая облегчает секрецию полипептида клеткой млекопитающего. Лидерная последовательность может отщепляться при экспорте полипептида из клетки млекопитающего, образуя зрелый белок. Лидерные последовательности могут быть природными или синтетическими, и они могут являться гетерологичными или гомологичными по отношению к белку, к которому они присоединены. Иллюстративные лидерные последовательности включают, но не ограничиваются ими, лидерные последовательности антитела, такие как, например, аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 3 и 4, которые соответствуют лидерным последовательностям легких и тяжелых цепей человека, соответственно. Неограничивающие иллюстративные лидерные последовательности также включают лидерные последовательности из гетерологичных белков. В некоторых вариантах осуществления антитело не содержит лидерную последовательность. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит по меньшей мере одну лидерную последовательность, которую можно выбирать из нативных лидерных последовательностей антитела и гетерологичных лидерных последовательностей.

Термин "вектор" используют для описания полинуклеотида, который можно конструировать так, чтобы он содержал клонируемый полинуклеотид или полинуклеотиды, которые можно выращивать в клетке-хозяине. Вектор может содержать один или более следующих ниже элементов: участок начала репликации, одну или более регуляторных последовательностей (таких как, например, промоторы и/или энхансеры), которые регулируют экспрессию представляющего интерес полипептида, и/или один или более генов селективных маркеров (таких как, например, гены устойчивости к антибиотикам и гены, которые можно использовать в колориметрических анализах, например, β -галактозидазы). Термин "экспрессирующий вектор" относится к вектору, который используют для экспрессии представляющего интерес полипептида в клетке-хозяине.

"Клетка-хозяин" относится к клетке, которая может являться или являлась реципиентом вектора или выделенного полинуклеотида. Клетки-хозяева могут представлять собой прокариотические клетки или эукариотические клетки.

Иллюстративные эукариотические клетки включают клетки млекопитающих, такие как клетки примата или не являющегося приматом животного; клетки грибов, такие как дрожжи; растительные клетки и клетки насекомых. Неограничивающие иллюстративные клетки млекопитающих включают, но

не ограничиваются ими, клетки NSO, клетки PER.C6® (Crucell) и клетки 293 и клетки CHO, и их производные, такие как клетки 293-6E и клетки DG44, соответственно.

Как используют в настоящем описании, термин "выделенный" относится к молекуле, которую отделили по меньшей мере от некоторых из компонентов, с которыми она, как правило, встречается в природе. Например, полипептид обозначают как "выделенный", когда он отделен по меньшей мере от некоторых из компонентов клетки, в которой он продуцируется. В случаях когда, полипептид секретируется клеткой после экспрессии, считают, что физическое отделение супернатанта, содержащего полипептид, от клетки, которая его продуцирует, является "выделением" полипептида. Аналогично, полинуклеотид обозначают как "выделенный", когда он не является частью более длинного полинуклеотида (такого как, например, геномная ДНК или митохондриальная ДНК, в случае полинуклеотида ДНК), в котором он, как правило, встречается в природе, или отделен по меньшей мере от некоторых из компонентов клетки, в которой он продуцируется, например, в случае полинуклеотида РНК. Таким образом, полинуклеотид ДНК, который содержится в векторе внутри клетки-хозяина, можно обозначать как "выделенный" при условии, что такой полинуклеотид не встречается в таком векторе в природе.

Термин "повышенный уровень" означает более высокий уровень белка в конкретной ткани индивидуума относительно той же ткани в контроле, таком как индивидуум или индивидуумы, которые не страдают PVNS или другим состоянием, описываемым в настоящем описании. Повышенный уровень может быть обусловлен любым механизмом, таким как повышенная экспрессия, повышенная стабильность, пониженная разрушение, повышенная секреция, пониженный клиренс и т.д. белка.

Термин "снижать" или "снижает" означает понижать уровень белка в конкретной ткани индивидуума по меньшей мере на 10%. В некоторых вариантах осуществления средство, такое как антитело, которое связывает CSF1R, снижает уровень белка в конкретной ткани индивидуума по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 35%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 55%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85% или по меньшей мере на 90%. В некоторых вариантах осуществления уровень белка является пониженным относительно уровня белка до контактирования со средством, таким как антитело, которое связывает CSF1R.

Термин "устойчивый", когда используют в отношении устойчивости к терапевтическому средству, означает сниженный ответ или отсутствие ответа на стандартную дозу терапевтического средства относительно ответа индивидуума на стандартную дозу терапевтического средства в прошлом или относительно ожидаемого ответа аналогичного индивидуума с аналогичным нарушением на стандартную дозу терапевтического средства. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления индивидуум может являться устойчивым к терапевтическому средству, несмотря на то, что индивидуум ранее получал терапевтическое средство, или у индивидуума может развиваться устойчивость к терапевтическому средству после того, как у него возникала реакция в ответ на средство в одном или более предшествующих случаях.

Термины "индивидуум" и "пациент" используют взаимозаменяемо в настоящем описании для обозначения человека. Некоторые варианты осуществления также относятся к способам лечения других млекопитающих, включая, но, не ограничиваясь ими, грызунов, обезьян, кошек, собак, лошадей, крупный рогатый скот, свиней, овец, коз, лабораторных животных, являющихся млекопитающими, сельскохозяйственных животных, являющихся млекопитающими, участвующих в спорте животных, являющихся млекопитающими, и домашних животных, являющихся млекопитающими.

Как используют в настоящем описании, термин "образец" относится к композиции, которую получают или выделяют у индивидуума, которая содержит клеточную и/или другую молекулярную структуру, которую необходимо охарактеризовать, количественно определять и/или идентифицировать, например, на основании физических, биохимических, химических и/или физиологических характеристик. Иллюстративный образец представляет собой образец ткани.

Термин "образец ткани" относится к группе сходных клеток, получаемых из ткани индивидуума. Источник образца ткани может представлять собой твердую ткань как из свежего, замороженного и/или консервированного органа или образца ткани или биопсии, или аспират; кровь или любые компоненты крови; жидкости организма, такие как цереброспинальная жидкость, амниотическая жидкость, перитонеальная жидкость, синовиальная жидкость или интерстициальная жидкость; клетки от индивидуума в любой момент времени гестации или развития. В некоторых вариантах осуществления образец ткани представляет собой образец биопсии синовиальной ткани и/или образец синовиальной жидкости. В некоторых вариантах осуществления образец ткани представляет собой образец синовиальной жидкости. Ткань образец также может представлять собой первичные клетки или культивируемые клетки, или линии клеток. Необязательно, образец ткани получают из пораженного заболеванием ткани/органа. Образец ткани может содержать соединения, которые естественным образом не смешаны с тканью в природе, такие как консерванты, антикоагулянты, буферы, фиксирующие средства, питательные вещества, антибиотики или т.п. Как используют в настоящем описании, "контрольный образец" или "контрольная ткань" относится к образцу, клетке или ткани, получаемой из источника, который, как известно или как полагают, не явля-

ется пораженным заболеванием, в отношении которого проводят лечение у индивидуума.

Для целей настоящего описания "срез" образца ткани означает часть или кусочек образца ткани, такой как тонкий срез, или клеток ткани, отрезаемый от образца твердой ткани.

Как используют в настоящем описании, термин "пигментный виллезнодулярный синовит" или "PVNS" относится к состоянию, при котором синовиальная оболочка утолщается и разрастается в одном или более суставов. Локализованный PVNS, как правило, затрагивает сухожилия, которые поддерживают сустав и/или возникает в одной области сустава, тогда как диффузный PVNS является более распространенным и может затрагивать весь сустав. Диффузный PVNS, как правило, поражает крупные суставы, такие как тазобедренные и/или коленные суставы, тогда как локализованный (или узелковый) PVNS, как правило, возникает в более мелких суставах, таких как кисти и ступни. Доброкачественный рост (в некоторых случаях обозначаемый как доброкачественная опухоль) может прогрессировать, что приводит к повреждению прилегающей кости и/или артриту. Способы лечения PVNS, описанные в настоящей заявке, также можно использовать для лечения других пролиферативных нарушений, которые затрагивают синовиальные суставы и сухожильные оболочки, таких как гигантоклеточная опухоль влагалища сухожилия (GCTTS) и теносиновиальная гигантоклеточная опухоль (TGCT), такая как теносиновиальная гигантоклеточная опухоль диффузного типа (dtTGCT).

Средство "оказывает антагонистическое действие" на активность фактора, когда средство нейтрализует, блокирует, ингибирует, отменяет, снижает и/или препятствует активности фактора, включая его связывание с одним или более рецепторов, когда фактор является лигандом.

Как используют в настоящем описании, "лечение" относится к терапевтическому лечению и профилактическим или превентивным мерам, где целью является предотвращение или замедление (уменьшение) целевого патологического состояния или нарушения. В определенных вариантах осуществления термин "лечение" охватывает любое введение или применение терапевтического средства для заболевания у млекопитающего, включая человека, и включает ингибирование или замедление заболевания или прогрессирования заболевания; частично или полностью ослабления заболевания, например, вызывая регрессию, или восстановление или компенсацию утраченной, недостающей или дефектной функции; стимуляцию неэффективного процесса или приводя к тому, что заболевание на стадии плато характеризовалось пониженной тяжестью. Термин "лечение" также включает снижение тяжести любой фенотипической характеристики и/или снижение частоты возникновения, степени или вероятности такой характеристики. Нуждающиеся в лечении индивидуумы включают индивидуумов, уже страдающих нарушением, а также индивидуумов, предрасположенных к нарушению, или индивидуумов, для которых необходимо проводить профилактику нарушения.

Термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относится к количеству лекарственного средства, эффективному для лечения заболевания или нарушения у индивидуума. В определенных вариантах осуществления эффективное количество относится к количеству, эффективному в дозах и в течение периодов времени, необходимых для получения желаемого терапевтического или профилактического результата.

Терапевтически эффективное количество антитела против CSF1R по изобретению может изменяться в зависимости от факторов, таких как состояние болезни, возраст, пол и масса индивидуума и способности антитела или антител вызывать желаемый ответ у индивидуума. Терапевтически эффективное количество включает количество, при котором терапевтически положительное воздействие превосходит любые токсические или вредные действия антитела или антител. В некоторых вариантах осуществления выражение "эффективное количество" относится к количеству антитела, которое является эффективным для лечения PVNS.

"Профилактически эффективное количество" относится к количеству, эффективному в дозах и в течение периодов времени, необходимых для получения желаемого профилактического результата. Как правило, но не обязательно, вследствие того, что профилактическую дозу используют у индивидуумов до заболевания или на ранней стадии заболевания, профилактически эффективное количество является меньшим, чем терапевтически эффективное количество.

Введение "в комбинации с" одним или более дополнительных терапевтических средств включает одномоментное (совместное) и непрерывное (последовательное) введение в любом порядке.

"Фармацевтически приемлемый носитель" относится к нетоксическому твердому, полутвердому или жидкому наполнителю, разбавителю, инкапсулирующему материалу, составу вспомогательного средства или носителю, общепринятому в данной области для использования с терапевтическим средством, которые совместно содержат "фармацевтическую композицию" для введения индивидууму. Фармацевтически приемлемый носитель является нетоксическим для реципиентов в применяемых дозах и концентрациях и является совместимым с другими ингредиентами состава. Фармацевтически приемлемый носитель является подходящим для применяемого состава. Например, если терапевтическое средство необходимо вводить перорально, носитель может представлять собой гелевую капсулу. Если терапевтическое средство следует вводить подкожно, носитель желателен не раздражает кожу и не вызывает реакции на участке инъекции.

Антитела против CSF1R

Антитела против CSF1R включают, но не ограничиваются ими, гуманизированные антитела, химерные антитела, антитела мыши, антитела человека и антитела, содержащие CDR тяжелой цепи и/или легкой цепи, описываемые в настоящем описании.

Иллюстративные гуманизированные антитела

Некоторые варианты осуществления относятся к гуманизированным антителам, которые связывают CSF1R.

Гуманизированные антитела являются пригодными в качестве терапевтических молекул, т.к. гуманизированные антитела снижают или устраняют иммунный ответ человека на не принадлежащие человеку антитела (такой как ответ у человека на антитело мыши (HAMA)), что может приводить к иммунному ответу на терапевтическое средство на основе антитела и снижать эффективность терапевтического средства.

Неограничивающие иллюстративные гуманизированные антитела включают huAb1-huAb16, описываемые в настоящем описании. Неограничивающие иллюстративные гуманизированные антитела также включают антитела, содержащие вариабельную область тяжелой цепи антитела, выбранного из huAb1-huAb16, и/или вариабельную область легкой цепи антитела, выбранного из huAb1-huAb6. Неограничивающие иллюстративные гуманизированные антитела включают антитела, содержащие вариабельную область тяжелой цепи, выбранную из SEQ ID NO: 39-45, и/или вариабельную область легкой цепи, выбранную из SEQ ID NO: 46-52. Иллюстративные гуманизированные антитела также включают, но не ограничиваются ими, гуманизированные антитела, содержащие CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи и/или CDR1 CDR2 и CDR3 легкой цепи антитела, выбранного из 0301, 0302 и 0311.

В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело против CSF1R содержит CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи и/или CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи антитела, выбранного из 0301, 0302 и 0311. Неограничивающие иллюстративные гуманизированные антитела против CSF1R включают антитела, содержащие наборы CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, выбранные из SEQ ID NO: 15, 16 и 17; SEQ ID NO: 21, 22 и 23 и SEQ ID NO: 27, 28 и 29. Неограничивающие иллюстративные гуманизированные антитела против CSF1R также включают антитела, содержащие наборы CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, выбранные из SEQ ID NO: 18, 19 и 20; SEQ ID NO: 24, 25 и 26 и SEQ ID NO: 30, 31 и 32.

Неограничивающие иллюстративные гуманизированные антитела против CSF1R включают антитела, содержащие набор CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи и CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи в табл. 1 (приведены SEQ ID NO; см. табл. 8 для последовательностей). В каждой строке табл. 1 продемонстрированы CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи и CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи иллюстративного антитела.

Таблица 1. CDR тяжелой цепи и легкой цепи

	Тяжелая цепь			Легкая цепь		
	CDR1	CDR2	CDR3	CDR1	CDR2	CDR3
b	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID
301	15	16	17	18	19	20
302	21	22	23	24	25	26
311	27	28	29	30	31	32

Дополнительные иллюстративные гуманизированные антитела

В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело против CSF1R содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность вариабельной области, которая является по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 9, 11, 13 и 39-45, и где антитело связывает CSF1R. В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело против CSF1R содержит легкую цепь, содержащую последовательность вариабельной области, которая является по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 10, 12, 14 и 46-52, где антитело связывает CSF1R. В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело против CSF1R содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность вариабельной области, которая является по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 9, 11, 13 и 39-45, и легкую цепь, содержащую последовательность вариабельной области, которая является по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по

меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 10, 12, 14 и 46-52; где антитело связывает CSF1R.

Как используют в настоящем описании, является ли конкретный полипептид, например, по меньшей мере на 95% идентичным аминокислотной последовательности, можно определять с использованием, например, компьютерной программы. В случае определения, является ли конкретная последовательность, например, на 95% идентичной эталонной последовательности, процент идентичности рассчитывают по всей длине эталонной аминокислотной последовательности.

В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело против CSF1R содержит по меньшей мере одну из CDR, описываемых в настоящем описании. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело против CSF1R содержит по меньшей мере одну CDR, выбранную из CDR1 тяжелой цепи, описываемой в настоящем описании, CDR2 тяжелой цепи, описываемой в настоящем описании, CDR3 тяжелой цепи, описываемой в настоящем описании, CDR1 легкой цепи, описываемой в настоящем описании, CDR2 легкой цепи, описываемой в настоящем описании, и CDR3 легкой цепи, описываемой в настоящем описании. Кроме того в некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело против CSF1R содержит по меньшей мере одну мутантную CDR на основе CDR, описываемой в настоящем описании, где мутантная CDR содержит 1, 2, 3 или 4 аминокислотные замены относительно CDR, описываемой в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления одна или более аминокислотных замен являются консервативными аминокислотными заменами. Специалист в данной области может выбирать одну или более подходящих консервативных аминокислотных замен для конкретной последовательности CDR, где подходящие консервативные аминокислотные замены, как теоретически рассчитано, значительно не изменяют свойств связывания антитела, содержащего мутантную CDR.

Иллюстративные гуманизированные антитела против CSF1R также включают антитела, которые конкурируют за связывание CSF1R с антителом, описываемым в настоящем описании. Таким образом, некоторые варианты осуществления относятся к гуманизированному антителу против CSF1R, которое конкурирует за связывание CSF1R с антителом, выбранным из Fab 0301, 0302 и 0311; и бивалентными (т.е. содержащими две тяжелые цепи и две легкие цепи) вариантами антител таких Fab.

Иллюстративные константные области гуманизированного антитела

В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело описываем в настоящем описании содержит одну или более константных областей человека. В некоторых вариантах осуществления константная область человека тяжелой цепи принадлежит к изотипу, выбранному из IgA, IgG и IgD. В некоторых вариантах осуществления константная область человека легкой цепи принадлежит к изотипу, выбранному из κ и λ . В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело, описываемое в настоящем описании, содержит константная область IgG человека. В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело, описываемое в настоящем описании, содержит константную область тяжелой цепи IgG4 человека. В некоторых таких вариантах осуществления гуманизированное антитело, описываемое в настоящем описании, содержит мутацию S241P в константной области IgG4 человека. В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело, описываемое в настоящем описании, содержит константную область IgG4 человека и легкую к-цепь человека.

Выбор константной области тяжелой цепи может определять, будет ли обладать или не будет обладать антитело эффекторной функцией *in vivo*. Такая эффекторная функция в некоторых вариантах осуществления включает антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC) и/или обусловленную комплементом цитотоксичность (CDC) и может приводить к уничтожению клетки, с которой антитело связывается. В некоторых способах лечения, включая способы лечения некоторых опухолей, уничтожение клеток может являться желательным, например, когда антитело связывается с клеткой, которая поддерживает сохранение или рост опухоли. Иллюстративные клетки, которые могут поддерживать сохранение или рост опухоли, включают, но не ограничиваются ими, сами опухолевые клетки, клетки, которые способствуют рекрутингу сосудистой системы в опухоль, и клетки, которые предоставляют лиганды, факторы роста или контррецепторы, которые поддерживают или способствуют росту опухоли или выживаемости опухоли. В некоторых вариантах осуществления, где желательной является эффекторная функция, выбирают антитело против CSF1R, содержащее тяжелую цепь IgG1 человека или тяжелую цепь IgG3 человека.

В некоторых способах лечения эффекторная функция может являться желательной. Например, в некоторых вариантах осуществления желательным может являться, чтобы антитела, используемые в лечении PVNS, не обладали эффекторной функцией. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления для лечения PVNS используют антитело против CSF1R, которое не обладает существенной эффекторной функцией. В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R для лечения PVNS содержит константную область тяжелой цепи IgG4 или IgG2 человека. В некоторых вариантах осуществления константная область IgG4 содержит мутацию S241P.

Антитело можно гуманизировать любым способом. Неограничивающие иллюстративные способы

гуманизации включают способы, например, описанные в патентах США № 5530101, 5585089, 5693761, 5693762, 6180370, Jones et al., Nature, 321: 522-525 (1986); Riechmann et al., Nature, 332: 323-27 (1988); Verhoeyen et al., Science, 239: 1534-36 (1988) и публикации США № US 2009/0136500.

Как указано выше, гуманизованное антитело представляет собой антитело, в котором по меньшей мере одну аминокислоту в каркасной области не принадлежащей человеку вариабельной области заменяли аминокислотой из соответствующего положения в принадлежащей человеку каркасной области. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере две, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 15 или по меньшей мере 20 аминокислот в каркасных областях не принадлежащей человеку вариабельной области заменяют аминокислотой из одного или более соответствующих положений в одной или более принадлежащих человеку каркасных областях.

В некоторых вариантах осуществления некоторые из соответствующих аминокислот человека, используемых для замены, являются из каркасных областей различных генов иммуноглобулина человека. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления одну или более не принадлежащих человеку аминокислот можно заменять соответствующими аминокислотами из принадлежащей человеку каркасной области первого антитела человека, или они могут кодироваться геном первого иммуноглобулина человека, одну или более не принадлежащих человеку аминокислот можно заменять соответствующими аминокислотами из принадлежащей человеку каркасной области второго антитела человека, или они могут кодироваться геном второго иммуноглобулина человека, одну или более не принадлежащих человеку аминокислот можно заменять соответствующими аминокислотами из принадлежащей человеку каркасной области третьего антитела человека, или они могут кодироваться геном третьего иммуноглобулина человека и т.д. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления все соответствующие аминокислоты человека, используемые для замены в одной каркасной области, например FR2, не должны являться из одного и того же каркаса, принадлежащего человеку. Однако в некоторых вариантах осуществления все соответствующие аминокислоты человека, используемые для замены, являются из одного и того же антитела человека или кодируются одним и тем же геном иммуноглобулина человека.

В некоторых вариантах осуществления антитело гуманизируют заменой одной или более полных каркасных областей соответствующими принадлежащими человеку каркасными областями. В некоторых вариантах осуществления выбирают принадлежащую человеку каркасную область, которая обладает наиболее высоким уровнем гомологии с не принадлежащей человеку каркасной областью, которую необходимо заменять. В некоторых вариантах осуществления такое гуманизованное антитело представляет собой антитело с пересаженной CDR.

В некоторых вариантах осуществления после пересадки CDR одну или более аминокислот каркаса вновь заменяют соответствующей аминокислотой в каркасной области мыши. Такие "обратные мутации" вводят в некоторых вариантах осуществления для сохранения одной или более аминокислот каркаса мыши, которые, по-видимому, вносят вклад в структуру одной или более CDR и/или которые могут участвовать в контактировании с антигеном и/или, по-видимому, вовлечены в общую структурную целостность антитела. В некоторых вариантах осуществления после пересадки CDR в каркасные области антитела вводят десять или менее, девять или менее, восемь или менее, семь или менее, шесть или менее, пять или менее, четыре или менее, три или менее, два или менее, один или ноль обратных мутаций.

В некоторых вариантах осуществления гуманизованное антитело также содержит константную область тяжелой цепи человека и/или константная область легкой цепи человека.

Иллюстративные химерные антитела

В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R представляет собой химерное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R содержит по меньшей мере одну не принадлежащую человеку вариабельную область и по меньшей мере одну константную область человека. В некоторых таких вариантах осуществления все вариабельные области антитела против CSF1R представляют собой не принадлежащие человеку вариабельные области, и все константные области антитела против CSF1R представляют собой константные области человека. В некоторых вариантах осуществления одна или более вариабельных областей химерного антитела представляют собой вариабельные области мыши. Константная область человека химерного антитела необязательно относится к тому же изотипу как не принадлежащая человеку константная область, в случае наличия, она заменяет. Химерные антитела, например, описаны в патенте США № 4816567 и Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81: 6851-55 (1984).

Неограничивающие иллюстративные химерные антитела включают химерные антитела, содержащие вариабельные области тяжелой и/или легкой цепи антитела, выбранного из 0301, 0302 и 0311. Дополнительные неограничивающие иллюстративные химерные антитела включают химерные антитела, содержащие CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи и/или CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи антитела, выбранного из 0301, 0302 и 0311.

Неограничивающие иллюстративные химерные антитела против CSF1R включают антитела, содержащие следующие ниже пары вариабельных областей тяжелых и легких цепей: SEQ ID NO: 9 и 10;

SEQ ID NO: 11 и 12 и SEQ ID NO: 13 и 14.

Неограничивающие иллюстративные антитела против CSF1R включают антитела, содержащие набор CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи и CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные выше в табл. 1.

Дополнительные иллюстративные химерные антитела

В некоторых вариантах осуществления химерное антитело против CSF1R содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность вариабельной области, которая является по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 9, 11, 13 и 39-45, где антитело связывает CSF1R. В некоторых вариантах осуществления химерное антитело против CSF1R содержит легкую цепь, содержащую последовательность вариабельной области, которая является по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 10, 12, 14 и 46-52, где антитело связывает CSF1R. В некоторых вариантах осуществления химерное антитело против CSF1R содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность вариабельной области, которая является по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 9, 11, 13 и 39-45; и легкую цепь, содержащую последовательность вариабельной области, которая является по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 10, 12, 14 и 46-52; где антитело связывает CSF1R.

В некоторых вариантах осуществления химерное антитело против CSF1R содержит по меньшей мере одну из CDR, описываемых в настоящем описании. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления химерное антитело против CSF1R содержит по меньшей мере одну CDR, выбранную из CDR1 тяжелой цепи, описываемой в настоящем описании, CDR2 тяжелой цепи, описываемой в настоящем описании, CDR3 тяжелой цепи, описываемой в настоящем описании, CDR1 легкой цепи, описываемой в настоящем описании, CDR2 легкой цепи, описываемой в настоящем описании, и CDR3 легкой цепи, описываемой в настоящем описании. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления химерное антитело против CSF1R содержит по меньшей мере одну мутантную CDR на основе CDR, описываемой в настоящем описании, где мутантная CDR содержит 1, 2, 3 или 4 аминокислотные замены относительно CDR, описываемой в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления одна или более аминокислотных замен представляют собой консервативные аминокислотные замены. Специалист в данной области может выбирать одну или более подходящих консервативных аминокислотных замен для конкретной последовательности CDR, где теоретически рассчитывают, что подходящие консервативные аминокислотные замены существенно не изменяют свойства связывания антитела, содержащего мутантную CDR.

Иллюстративные химерные антитела против CSF1R также включают химерные антитела, которые конкурируют за связывание с CSF1R с антителом, описываемым в настоящем описании. Таким образом, некоторые варианты осуществления относятся к химерному антителу против CSF1R, которое конкурирует за связывание с CSF1R с антителом, выбранным из Fab 0301, 0302 и 0311; и бивалентным (т.е. содержащим две тяжелые цепи и две легкие цепи) вариантам антитела таких Fab.

Иллюстративные константные области химерного антитела

В некоторых вариантах осуществления химерное антитело, описываемое в настоящем описании, содержит одну или более константных областей человека. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи человека принадлежит к изотипу, выбранному из IgA, IgG и IgD. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи человека принадлежит к изотипу, выбранному из κ и λ . В некоторых вариантах осуществления химерное антитело, описываемое в настоящем описании, содержит константную область IgG человека. В некоторых вариантах осуществления химерное антитело, описываемое в настоящем описании, содержит константную область тяжелой цепи IgG4 человека. В некоторых таких вариантах осуществления химерное антитело, описываемое в настоящем описании, содержит мутацию S241P в константной области IgG4 человека. В некоторых вариантах осуществления химерное антитело, описываемое в настоящем описании, содержит константную область IgG4 человека и легкую κ -цепь человека.

Как указано выше, является или не является эффекторная функция желаемой, может зависеть от конкретного способа лечения, предусматриваемого для антитела. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, когда эффекторная функция является желаемой, выбирают химерное антитело против CSF1R, содержащее константную область тяжелой цепи IgG1 человека или константную область тяже-

лой цепи IgG3 человека. В некоторых вариантах осуществления, когда эффекторная функция не является желаемой, выбирают химерное антитело против CSF1R, содержащее константную область тяжелой цепи IgG4 или IgG2 человека.

Иллюстративные антитела человека

Антитела человека можно получать любым подходящим способом. Неограничивающие иллюстративные способы включают получение антител человека у трансгенных мышей, которые содержат локусы иммуноглобулина человека. См., например, Jakobovits et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 2551-55 (1993); Jakobovits et al., Nature 362: 255-8 (1993); Lonberg et al., Nature 368: 856-9 (1994); и патенты США № 5545807, 6713610, 6673986, 6162963, 5545807, 6300129, 6255458, 5877397, 5874299 и 5545806.

Неограничивающие иллюстративные способы также включают получение антител человека с использованием библиотек фагового дисплея. См., например, Hoogenboom et al., J. Mol. Biol. 227: 381-8 (1992); Marks et al., J. Mol. Biol. 222: 581-97 (1991) и публикацию PCT № WO 99/104 94.

В некоторых вариантах осуществления антитело человека против CSF1R связывается с полипептидом, содержащим последовательность SEQ ID NO: 1. Иллюстративные антитела против CSF1R человека также включают антитела, которые конкурируют за связывание с CSF1R с антителом, описываемым в настоящем описании. Таким образом, некоторые варианты осуществления относятся к антителу человека против CSF1R, которое конкурирует за связывание с CSF1R с антителом, выбранными из Fab 0301, 0302 и 0311, и бивалентными вариантами (т.е. содержащими две тяжелых цепи и две легкие цепи) антитела таких Fab.

В некоторых вариантах осуществления антитело человека против CSF1R содержит одну или более константных областей человека. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи человека принадлежит к изотипу, выбранному из IgA, IgG и IgD. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи человека принадлежит к изотипу, выбранному из κ и λ . В некоторых вариантах осуществления антитело человека, описываемое в настоящем описании, содержит константную область IgG человека. В некоторых вариантах осуществления антитело человека, описываемое в настоящем описании, содержит константную область тяжелой цепи IgG4 человека. В некоторых таких вариантах осуществления антитело человека, описываемое в настоящем описании, содержит мутацию S241P в константной области IgG4 человека. В некоторых вариантах осуществления антитело человека, описываемое в настоящем описании, содержит константную область IgG4 человека и человек к легкой цепи.

В некоторых вариантах осуществления, когда желаемой является эффекторная функция, выбирают антитело человека против CSF1R, содержащее константную область тяжелой цепи IgG1 человека или константную область тяжелой цепи IgG3 человека. В некоторых вариантах осуществления, когда эффекторная функция не является желаемой, выбирают антитело человека против CSF1R, содержащее константную область тяжелой цепи IgG4 или IgG2 человека.

Дополнительные иллюстративные антитела против CSF1R

Иллюстративные антитела против CSF1R также включают, но не ограничиваются ими, антитела мыши, гуманизированные антитела, антитела человека, химерные и конструируемые антитела, которые содержат, например, одну или более последовательностей CDR, описываемых в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R содержит переменную область тяжелой цепи, описываемую в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R содержит переменную область легкой цепи, описываемую в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R содержит переменную область тяжелой цепи, описываемую в настоящем описании, и переменную область легкой цепи, описываемую в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R содержит CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, описываемые в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R содержит CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, описываемые в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R содержит CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, описываемые в настоящем описании, и CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, описываемые в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R содержит переменную область тяжелой цепи антитела, выбранного из Fab 0301, 0302 и 0311. Неограничивающие иллюстративные антитела против CSF1R также включают антитела, содержащие переменную область тяжелой цепи антитела, выбранного из гуманизированных антител huAb1-huAb16.

Неограничивающие иллюстративные антитела против CSF1R включают антитела, содержащие переменную область тяжелой цепи, содержащей последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 9, 11, 13 и 39-45.

В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R содержит переменную область легкой цепи антитела, выбранного из Fab 0301, 0302 и 0311. Неограничивающие иллюстративные антитела против CSF1R также включают антитела, содержащие переменную область легкой цепи антитела, выбранного из гуманизированных антител huAb1-huAb16. Неограничивающие иллюстративные антитела

против CSF1R включают антитела, содержащие вариабельную область легкой цепи, содержащей последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 10, 12, 14 и 46-52.

В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи антитела, выбранного из Fab 0301, 0302 и 0311. Неограничивающие иллюстративные антитела против CSF1R также включают антитела, содержащие вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи антитела, выбранного из гуманизированных антител huAb1-huAb16. Неограничивающие иллюстративные антитела против CSF1R включают антитела, содержащие следующие ниже пары вариабельных областей тяжелых и легких цепей: SEQ ID NO: 9 и 10; SEQ ID NO: 11 и 12 и SEQ ID NO: 13 и 14; SEQ ID NO: 39 и 40; SEQ ID NO: 41 и 42; SEQ ID NO: 43 и 44; SEQ ID NO: 45 и 46; SEQ ID NO: 47 и 48; SEQ ID NO: 49 и 50 и SEQ ID NO: 51 и 52. Неограничивающие иллюстративные антитела против CSF1R также включают антитела, содержащие следующие ниже пары тяжелых и легких цепей: SEQ ID NO: 33 и 34; SEQ ID NO: 35 и 36 и SEQ ID NO: 37 и 38.

В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R содержит CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи антитела, выбранного из Fab 0301, 0302 и 0311. Неограничивающие иллюстративные антитела против CSF1R включают антитела, содержащие наборы CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, выбранные из: SEQ ID NO: 15, 16 и 17; SEQ ID NO: 21, 22 и 23 и SEQ ID NO: 27, 28 и 29.

В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R содержит CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи антитела, выбранного из Fab 0301, 0302 и 0311. Неограничивающие иллюстративные антитела против CSF1R включают антитела, содержащие наборы CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, выбранные из SEQ ID NO: 18, 19 и 20; SEQ ID NO: 24, 25 и 26 и SEQ ID NO: 30, 31 и 32.

В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R содержит CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи и CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи антитела, выбранного из Fab 0301, 0302 и 0311.

Неограничивающие иллюстративные антитела против CSF1R включают антитела, содержащие наборы CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи и CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, представленные выше в табл. 1.

Дополнительные иллюстративные антитела

В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность вариабельной области, которая является по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 9, 11, 13 и 39-45, где антитело связывает CSF1R. В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R содержит легкую цепь, содержащую последовательность вариабельной области, которая является по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 10, 12, 14 и 46-52, где антитело связывает CSF1R. В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность вариабельной области, которая является по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 9, 11, 13 и 39-45, и легкую цепь, содержащую последовательность вариабельной области, которая является по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 10, 12, 14 и 46-52; где антитело связывает CSF1R.

В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R содержит по меньшей мере одну из CDR, описываемых в настоящем описании. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R содержит по меньшей мере одну CDR, выбранную из CDR1 тяжелой цепи, описываемой в настоящем описании, CDR2 тяжелой цепи, описываемой в настоящем описании, CDR3 тяжелой цепи, описываемой в настоящем описании, CDR1 легкой цепи, описываемой в настоящем описании, CDR2 легкой цепи, описываемой в настоящем описании, и CDR3 легкой цепи, описываемой в настоящем описании. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R содержит по меньшей мере одну мутантную CDR на основе CDR, описываемой в настоящем описании, где мутантная CDR содержит 1, 2, 3 или 4 замены аминокислот относительно CDR, описываемой в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления одна или более аминокислотных замен представляют собой консервативные аминокислотные замены. Специалист в данной области может выбирать одну или более подходящие консервативных замен аминокислот для конкретной последовательности CDR, где теоретически рассчитывают, что подходящие консервативные замены аминокислот существенно не изменяют свойства связывания антитела, содержащего мутантную CDR.

Иллюстративные антитела против CSF1R также включают антитела, которые конкурируют за свя-

зывание с CSF1R с антителом, описываемым в настоящем описании. Таким образом, некоторые варианты осуществления относятся к антителу против CSF1R, которое конкурирует за связывание с CSF1R с антителом, выбранным из Fab 0301, 0302 и 0311, и бивалентным (т.е. содержащим две тяжелые цепи и две легкие цепи) вариантам антитела таких Fab.

Иллюстративные константные области антитела

В некоторых вариантах осуществления антитело, описываемое в настоящем описании, содержит одну или более константных областей человека. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи человека принадлежит к изотипу, выбранному из IgA, IgG и IgD. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи человека принадлежит к изотипу, выбранному из κ и λ . В некоторых вариантах осуществления антитело, описываемое в настоящем описании, содержит константную область IgG человека. В некоторых вариантах осуществления антитело, описываемое в настоящем описании, содержит константную область тяжелой цепи IgG4 человека. В некоторых таких вариантах осуществления антитело, описываемое в настоящем описании, содержит мутацию S241P в константной области IgG4 человека. В некоторых вариантах осуществления антитело, описываемое в настоящем описании, содержит константную область IgG4 человека и легкую κ -цепь человека.

Как указано выше, является или не является эффекторная функция желаемой, может зависеть от конкретного способа лечения, предусматриваемого для антитела. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, когда эффекторная функция является желаемой, выбирают антитело против CSF1R, содержащее константную область тяжелой цепи IgG1 человека или константную область тяжелой цепи IgG3 человека. В некоторых вариантах осуществления, когда эффекторная функция не является желаемой, выбирают антитело против CSF1R, содержащее константную область тяжелой цепи IgG4 или IgG2 человека.

Иллюстративные переменные области тяжелой цепи антитела против CSF1R

В некоторых вариантах осуществления предоставлены переменные области тяжелой цепи антитела против CSF1R. В некоторых вариантах осуществления переменная область тяжелой цепи антитела против CSF1R представляет собой переменную область мыши, переменную область человека или гуманизированную переменную область.

Переменная область тяжелой цепи антитела против CSF1R содержит CDR1, FR2, CDR2, FR3 и CDR3 тяжелой цепи. В некоторых вариантах осуществления переменная область тяжелой цепи антитела против CSF1R дополнительно содержит FR1 и/или FR4 тяжелой цепи. Неограничивающие иллюстративные переменные области тяжелой цепи включают, но не ограничиваются ими, переменные области тяжелой цепи, содержащие аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 9, 11, 13 и 39-45.

В некоторых вариантах осуществления переменная область тяжелой цепи антитела против CSF1R содержит CDR1, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 15, 21 и 27.

В некоторых вариантах осуществления переменная область тяжелой цепи антитела против CSF1R содержит CDR2, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 16, 22 и 28.

В некоторых вариантах осуществления переменная область тяжелой цепи антитела против CSF1R содержит CDR3, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 17, 23 и 29.

Неограничивающие иллюстративные переменные области тяжелой цепи включают, но не ограничиваются ими, переменные области тяжелой цепи, содержащие наборы CDR1, CDR2 и CDR3, выбранные из: SEQ ID NO: 15, 16 и 17; SEQ ID NO: 21, 22 и 23 и SEQ ID NO: 27, 28 и 29.

В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь антитела против CSF1R содержит последовательность переменной области, которая является по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 9, 11, 13 и 39-45, где тяжелая цепь совместно с легкой цепью способна формировать антитело, которое связывает CSF1R.

В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь антитела против CSF1R содержит по меньшей мере одну из CDR, описываемых в настоящем описании. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь антитела против CSF1R содержит по меньшей мере одну CDR, выбранную из CDR1 тяжелой цепи, описываемой в настоящем описании, CDR2 тяжелой цепи, описываемой в настоящем описании, и CDR3 тяжелой цепи, описываемой в настоящем описании. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь антитела против CSF1R содержит по меньшей мере одну мутантную CDR на основе CDR, описываемой в настоящем описании, где мутантная CDR содержит 1, 2, 3 или 4 аминокислотные замены относительно CDR, описываемой в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления одна или более аминокислотных замен представляют собой консервативные аминокислотные замены. Специалист в данной области может выбирать одну или более подходящих консервативных замен аминокислот для конкретной последовательности CDR, где теоретически рассчитывают, что подходящие консервативные аминокислотные замены существенно не изменяют свойства связывания тяжелой цепи, содержащей мутантную CDR.

В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь содержит константную область тяжелой цепи. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь содержит константную область тяжелой цепи человека. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи человека принадлежит к изотипу, выбранному из IgA, IgG и IgD. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи человека представляет собой константную область IgG. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь содержит константную область тяжелой цепи человека IgG4. В некоторых таких вариантах осуществления константная область тяжелой цепи IgG4 человека содержит мутацию S241P.

В некоторых вариантах осуществления, когда желаемой является эффекторная функция, тяжелая цепь содержит константную область тяжелой цепи IgG1 или IgG3 человека. В некоторых вариантах осуществления, когда эффекторная функция является менее желаемой, тяжелая цепь содержит константную область тяжелой цепи IgG4 или IgG2 человека.

Иллюстративные переменные области легкой цепи антитела против CSF1R

В некоторых вариантах осуществления предоставлены переменные области легкой цепи антитела против CSF1R. В некоторых вариантах осуществления переменная область легкой цепи антитела против CSF1R представляет собой переменную область мыши, переменную область человека или гуманизированную переменную область.

Переменная область легкой цепи антитела против CSF1R содержит CDR1, FR2, CDR2, FR3 и CDR3 легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления переменная область легкой цепи антитела против CSF1R дополнительно содержит FR1 и/или FR4 легкой цепи. Неограничивающие иллюстративные переменные области легкой цепи включают переменные области легкой цепи, содержащие аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 10, 12, 14 и 46-52.

В некоторых вариантах осуществления переменная область легкой цепи антитела против CSF1R содержит CDR1, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 18, 24 и 30.

В некоторых вариантах осуществления переменная область легкой цепи антитела против CSF1R содержит CDR2 содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 19, 25 и 31.

В некоторых вариантах осуществления переменная область легкой цепи антитела против CSF1R содержит CDR3 содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 20, 26 и 32.

Неограничивающие иллюстративные переменные области легкой цепи включают, но не ограничиваются ими, переменные области легкой цепи, содержащие наборы CDR1, CDR2 и CDR3, выбранные из: SEQ ID NO: 18, 19 и 20; SEQ ID NO: 24, 25 и 26 и SEQ ID NO: 30, 31 и 32.

В некоторых вариантах осуществления легкая цепь антитела против CSF1R содержит последовательность переменной области, которая является по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 10, 12, 14 и 46-52, где легкая цепь совместно с тяжелой цепью способна формировать антитело, которое связывает CSF1R.

В некоторых вариантах осуществления легкая цепь антитела против CSF1R содержит по меньшей мере одну из CDR, описываемых в настоящем описании. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления легкая цепь антитела против CSF1R содержит по меньшей мере одну CDR, выбранную из CDR1 легкой цепи, описываемой в настоящем описании, CDR2 легкой цепи, описываемой в настоящем описании, и CDR3 легкой цепи, описываемой в настоящем описании. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления легкая цепь антитела против CSF1R содержит по меньшей мере одну мутантную CDR на основе CDR, описываемой в настоящем описании, где мутантная CDR содержит 1, 2, 3 или 4 аминокислотные замены относительно CDR, описываемой в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления одна или более аминокислотных замен представляют собой консервативные аминокислотные замены. Специалист в данной области может выбирать одну или более подходящих консервативных аминокислотных замен для конкретной последовательности CDR, где теоретически рассчитывают, что подходящие консервативные аминокислотные замены существенно не изменяют свойства связывания легкой цепи, содержащей мутантную CDR.

В некоторых вариантах осуществления легкая цепь содержит константную область легкой цепи человека. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи человека выбрана из константной области легкой к-цепи человека и λ -цепи человека.

Иллюстративные дополнительные молекулы, связывающие CSF1R Некоторые варианты осуществления относятся к дополнительным молекулам, которые связывают CSF1R. Такие молекулы включают, но не ограничиваются ими, неканонические каркасы, такие как антикарины, аднектины, ангириновые повторы и т.д. См., например, Hosse et al., Prot. Sci., 15:14 (2006); Fiedler, M. and Skerra, A., "Non-Antibody Scaffolds", pp.467-499 в Handbook of Therapeutic Antibodies, Dubel, S., ed., Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2007.

Иллюстративные свойства антител против CSF1R В некоторых вариантах осуществления антитело, обладающее описанной выше структурой, связывается с CSF1R с аффинностью связывания (K_D) менее 1 nM, блокирует связывание CSF1 и/или IL-34 с CSF1R и ингибирует фосфорилирование CSF1R, индуцируемое CSF1 и/или IL-34.

В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R связывается с внеклеточным доменом CSF1R (CSF1R-ECD). В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R обладает аффинностью связывания (K_D) с CSF1R менее 1 нМ, менее 0,5 нМ, менее 0,1 нМ или менее 0,05 нМ. В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R обладает K_D от 0,01 до 1 нМ, от 0,01 до 0,5 нМ, от 0,01 до 0,1 нМ, от 0,01 до 0,05 нМ или от 0,02 до 0,05 нМ.

В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R блокирует связывание лиганда с CSF1R. В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R блокирует связывание CSF1 с CSF1R. В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R блокирует связывание IL-34 с CSF1R. В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R блокирует связывание как CSF1, так и IL-34 с CSF1R. В некоторых вариантах осуществления антитело, которое блокирует связывание лиганда, связывается с внеклеточным доменом CSF1R. В некоторых вариантах осуществления антитело блокирует связывание лиганда с CSF1R, когда оно понижает количество детектируемого связывания лиганда с CSF1R по меньшей мере на 50%, с использованием анализа, описанного, например, в патенте США № 8206715 B2, пример 7, включенном в настоящее описание посредством ссылки для любой цели. В некоторых вариантах осуществления антитело понижает количество детектируемого связывания лиганда с CSF1R по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80% или по меньшей мере на 90%. В некоторых таких вариантах осуществления указано, что антитело блокирует связывание лиганда по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70% и т.д.

В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R ингибирует индуцированное лигандом фосфорилирование CSF1R. В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R ингибирует индуцированное CSF1 фосфорилирование CSF1R. В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R ингибирует индуцированное IL-34 фосфорилирование CSF1R. В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R ингибирует как индуцированное CSF1, так и индуцированное IL-34 фосфорилирование CSF1R. В некоторых вариантах осуществления считают, что антитело "ингибирует индуцированное лигандом фосфорилирование CSF1R", когда оно понижает количество детектируемого индуцированного лигандом фосфорилирования CSF1R по меньшей мере на 50% с использованием анализа, описанного, например, в патенте США № 8206715 B2, пример 6, включенном в настоящее описание посредством ссылки для любой цели. В некоторых вариантах осуществления антитело понижает количество детектируемого индуцированного лигандом фосфорилирования CSF1R по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80% или по меньшей мере на 90%. В некоторых таких вариантах осуществления считают, что антитело ингибирует индуцированное лигандом фосфорилирование CSF1R по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70% и т.д.

В некоторых вариантах осуществления антитело ингибирует пролиферацию моноцитов и/или реакции, направленные на выживание, в присутствии CSF1 и/или IL-34. В некоторых вариантах осуществления считают, что антитело "ингибирует пролиферацию моноцитов и/или реакции, направленные на выживание", когда оно снижает величину пролиферации моноцитов и/или реакции, направленные на выживание, в присутствии CSF1 и/или IL-34 по меньшей мере на 50% с использованием анализа, описанного, например, в патенте США № 8206715 B2, примере 10, включенном в настоящее описание посредством ссылки для любой цели. В некоторых вариантах осуществления антитело снижает величину пролиферации моноцитов и/или реакции, направленные на выживание, в присутствии CSF1 и/или IL-34 по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, или по меньшей мере на 90%. В некоторых таких вариантах осуществления считают, что антитело ингибирует пролиферацию моноцитов и/или реакции, направленные на выживание, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70% и т.д.

Иллюстративные конъюгаты антитела

В некоторых вариантах осуществления антитело является конъюгированным с меткой и/или цитотоксическим средством. Как используют в настоящем описании, метка представляет собой молекулу, которая облегчает детекцию антитела и/или облегчает детекцию молекулы, с которой связывается антитело. Неограничивающие иллюстративные метки включают, но не ограничиваются ими, радиоактивные изотопы, флуоресцентные группы, ферментативные группы, хемилюминесцентные группы, биотин, эпитопные метки, связывающие металлы метки и т.д. Специалист в данной области может выбирать подходящую метку в соответствии с предполагаемым применением.

Как используют в настоящем описании, цитотоксическое средство представляет собой молекулу, которая снижает пролиферативный потенциал одной или более клеток. Клетка обладает пониженным пролиферативным потенциалом, когда клетка становится в меньшей степени способной к пролиферации, например, вследствие того, что клетка претерпевает апоптоз или погибает иным образом, клетка является неспособной проходить клеточный цикл и/или неспособной делиться, клетка дифференцирует и т.д. Неограничивающие иллюстративные цитотоксические средства включают, но не ограничиваются ими, радиоактивные изотопы, токсины и химиотерапевтические средства. Специалист в данной области может выбирать подходящие цитотоксические средства в соответствии с предполагаемым применением.

В некоторых вариантах осуществления метка и/или цитотоксическое средство конъюгируют с антителом химическими способами *in vitro*. Неограничивающие иллюстративные химические способы

конъюгации известны в данной области и включают службы, способы и/или реагенты, коммерчески доступные, например, от Thermo Scientific Life Science Research Products (ранее называемый Pierce; Rockford, IL), Prozyme (Hayward, CA), SACRI Antibody Services (Calgary, Canada), AbD Serotec (Raleigh, NC) и т.д. В некоторых вариантах осуществления, когда метка и/или цитотоксическое средство представляет собой полипептид, метка и/или цитотоксическое средство может экспрессироваться тем же экспрессирующим вектором по меньшей мере с одной цепью антитела с образованием полипептида, содержащего метку и/или цитотоксическое средство, слитое с цепью антитела. Специалист в данной области может выбирать подходящий способ конъюгации метки и/или цитотоксического средства с антителом в соответствии с предполагаемым применением.

Иллюстративные лидерные последовательности

Для того, чтобы некоторые секретируемые белки экспрессировались и секретировались в больших количествах, желаемой может являться лидерная последовательность из гетерологичного белка. В некоторых вариантах осуществления лидерная последовательность выбрана из SEQ ID NO: 3 и 4, которые представляют собой лидерные последовательности легкой цепи и получаемый зрелый полипептид может оставаться неизменным, т.к. лидерная последовательность подвергается удалению в ER во время секреции. Добавление гетерологичной лидерной последовательности может являться необходимым для экспрессии и секреции некоторых белков.

Определенные иллюстративные последовательности лидерной последовательности описаны, например, в доступной в режиме реального времени базе данных лидерных последовательностей, поддерживаемой Департаментом биохимии Национального университета Сингапура. См. Choo et al., BMC Bioinformatics, 6: 249 (2005) и публикацию PCT № WO 2006/081430. Молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующие антитела

Предоставлены молекулы нуклеиновой кислоты, содержащей полинуклеотиды, которые кодируют одну или более цепей антитела. В некоторых вариантах осуществления молекула нуклеиновой кислоты содержит полинуклеотид, кодирующий тяжелую цепь или легкую цепь антитела. В некоторых вариантах осуществления молекула нуклеиновой кислоты содержит полинуклеотид, кодирующий тяжелую цепь, и полинуклеотид, кодирующий легкую цепь антитела. В некоторых вариантах осуществления первая молекула нуклеиновой кислоты содержит первый полинуклеотид, кодирующий тяжелую цепь, и вторая молекула нуклеиновой кислоты содержит второй полинуклеотид, кодирующий легкую цепь.

В некоторых таких вариантах осуществления, тяжелая цепь и легкая цепь экспрессируются одной молекулой нуклеиновой кислоты или двумя отдельными молекулами нуклеиновой кислоты в виде двух отдельных полипептидов. В некоторых вариантах осуществления, таких как когда антитело представляет собой scFv, один полинуклеотид кодирует один полипептид, содержащий так тяжелую цепь, так и легкую цепь, связанные друг с другом.

В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид, кодирующий тяжелую цепь или легкую цепь антитела, содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую лидерную последовательность, которая, когда транслируется, располагается на N-конце тяжелой цепи или легкой цепи. Как указано выше, лидерная последовательность может представлять собой нативную лидерную последовательность тяжелой или легкой цепи или может представлять собой другую гетерологичную лидерную последовательность.

Молекулы нуклеиновой кислоты можно конструировать с использованием технологий рекомбинантной ДНК, общепринятой в данной области. В некоторых вариантах осуществления молекула нуклеиновой кислоты представляет собой экспрессирующий вектор, который является подходящим для экспрессии в выбранной клетке-хозяине.

Экспрессия и продукция антитела

Векторы

Предоставлены векторы, содержащие полинуклеотиды, которые кодируют тяжелые цепи и/или легкие цепи антитела. Также предоставлены векторы, содержащие полинуклеотиды, которые кодируют тяжелые цепи и/или легкие цепи антитела. Такие векторы включают, но не ограничиваются ими, ДНК-векторы, фаговые векторы, вирусные векторы, ретровирусные векторы и т.д. В некоторых вариантах осуществления вектор содержит первую полинуклеотидную последовательность, кодирующую тяжелую цепь, и вторую полинуклеотидную последовательность, кодирующую легкую цепь. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь и легкая цепь экспрессируются вектором в виде двух отдельных полипептидов. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь и легкая цепь экспрессируются в виде части одного полипептида, такого как, например, когда антитело представляет собой scFv.

В некоторых вариантах осуществления первый вектор содержит полинуклеотид, кодирующий тяжелую цепь, и второй вектор содержит полинуклеотид, кодирующий легкую цепь. В некоторых вариантах осуществления первый вектор и второй вектор трансфицируют в клетки-хозяева в одинаковых количествах (таких как одинаковых молярных количествах или одинаковых массовых количествах). В некоторых вариантах осуществления в клетки-хозяева трансфицируют молярное или массовое отношение в диапазоне от 5:1 до 1:5 первого вектора ко второму вектору. В некоторых вариантах осуществления используют массовое отношение в диапазоне от 1:1 до 1:5 для вектора, кодирующего тяжелую цепь, и век-

тора, кодирующего легкую цепь. В некоторых вариантах осуществления используют массовое отношение 1:2 для вектора, кодирующего тяжелую цепь, и вектора, кодирующего легкую цепь.

В некоторых вариантах осуществления выбирают вектор, который является оптимизированным для экспрессии полипептидов в клетках CHO или получаемых из CHO клетках, или в клетках NSO. Иллюстративные такие векторы описаны, например, у Running Deer et al., *Biotechnol. Prog.*, 20:880-889 (2004).

В некоторых вариантах осуществления выбирают вектор для экспрессии *in vivo* тяжелых цепей антитела и/или легких цепей антитела у животных, включая людей. В некоторых таких вариантах осуществления экспрессия полипептида находится под контролем промотора, который функционирует тканеспецифическим образом. Например, специфические для печени промоторы описаны, например, в публикации PCT № WO 2006/076288.

Клетки-хозяева

В различных вариантах осуществления тяжелые цепи и/или легкие цепи антитела можно экспрессировать в прокариотических клетках, таких как бактериальные клетки, или в соответствии с известными в данной области способами. Иллюстративные эукариотические клетки, которые можно использовать to express полипептиды включают, но не ограничиваются ими, клетки COS, включая клетки COS7; клетки 293, включая клетки 293-6E; клетки CHO, включая клетки CHO-S и клетки DG44; клетки PER.C6® (Cru-cell) и клетки NSO. В некоторых вариантах осуществления тяжелые цепи и/или легкие цепи антитела можно экспрессировать в дрожжах. См., например, публикации США № US 2006/0270045 A1. В некоторых вариантах осуществления конкретная эукариотическая клетка-хозяин выбрана на основании ее способности делать желаемые посттрансляционные модификации в тяжелых цепях и/или легких цепях антитела. Например, в некоторых вариантах осуществления клетки CHO продуцируют полипептиды, которые обладают высоким уровнем сialiрования, что и аналогичный полипептид, продуцируемый в клетках 293.

Введение of один или более нуклеинов кислоты into a desired клетка-хозяин можно проводить любым способом, включая в качестве неограничивающих примеров, трансфекцию фосфатом кальция, опосредованную DEAE-декстраном трансфекцию, опосредованную катионными липидами трансфекцию, электропорацию, трансдукцию, инфицирование и т.д. Неограничивающие иллюстративные способы описаны, например, у Sambrook et al., *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, 3rd ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press (2001). Нуклеинов кислоты можно транзитивно или стабильно трансфицировать в желаемые клетки-хозяева в соответствии с любым подходящим способом.

В некоторых вариантах осуществления один или более полипептидов можно получать *in vivo* у животного, которое получали генетической инженерией или трансфицировали одной или более молекулами нуклеиновой кислоты, кодирующими полипептиды в соответствии с любым подходящим способом.

Очистка антител

Антитела можно очищать любым подходящим способом. Такие способы включают, но не ограничиваются ими, применение аффинных матриц или хроматографию на основе гидрофобных взаимодействий. Подходящие аффинные лиганды включают антиген и лиганды, которые связывают константные области антитела. Например, для связывания константной области и очистки антитела можно использовать белок A, белок G, белок A/G или колонку с иммобилизованными антителами. Хроматография на основе гидрофобных взаимодействий, например бутильная или фенильная колонка, также могут являться подходящими для очистки некоторых полипептидов. Многие способы очистки полипептидов известны в данной области.

Бесклеточная продукция антител

В некоторых вариантах осуществления антитело продуцируют в бесклеточной системе. Неограничивающие иллюстративные бесклеточные системы описаны, например, у Sitaraman et al., *Methods Mol. Biol.*, 498: 229-44 (2009); Spirin, *Trends Biotechnol.*, 22: 538-45 (2004); Endo et al., *Biotechnol. Adv.*, 21: 695-713 (2003).

Терапевтические композиции и способы

Способы лечения пигментного villеознодулярного синовита (PVNS) и других состояний

Некоторые варианты осуществления относятся к способам лечения PVNS, включающим введение эффективного количества антитела против CSF1R. В некоторых вариантах осуществления PVNS представляет собой диффузный PVNS. В некоторых таких вариантах осуществления PVNS локализован в бедренном и/или коленном суставе. В некоторых таких вариантах осуществления PVNS локализован в суставе кисти или суставе стопы. Некоторые варианты осуществления относятся к способам лечения других пролиферативных нарушений, которые поражают синовиальные суставы и сухожильные оболочки, таких как гигантоклеточная опухоль влагалища сухожилия (GCTTS) и теносиновиальная гигантоклеточная опухоль (TGCT), включающим введение эффективного количества антитела против CSF1R. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе, описываемой в настоящем описании, и, например, в дозе по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 4, по меньшей мере 8, по меньшей мере 10, по меньшей мере 12, по меньшей мере 16, по меньшей мере 20, по меньшей мере 30, по меньшей мере 40, по меньшей мере 50 или по меньшей мере 100 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе, описываемой в настоящем описании, и, например, в дозе 1, 2 или 4

мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят с частотой, описываемой в настоящем описании, и, например, один раз каждые две недели, один раз каждые три недели, один раз каждые четыре недели, один раз каждые пять недель, один раз каждые шесть недель, один раз каждые восемь недель или один раз каждые десять недель. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять, по меньшей мере десять, по меньшей мере 11 или по меньшей мере 12 доз можно вводить во время курса лечения антителом.

В некоторых вариантах осуществления лечение PVNS антителом, которое связывает CSF1R приводит к уменьшению показателя объема опухоли по меньшей мере 30% или по меньшей мере на 40%, или по меньшей мере на 50%, или по меньшей мере на 60%, или по меньшей мере на 70% после по меньшей мере двух или по меньшей мере трех, или по меньшей мере четырех доз антитела. Показатель объема опухоли можно измерять, например, с использованием MPT для оценки объема опухоли в пораженном суставе. В некоторых вариантах осуществления показатель объема опухоли измеряют в одном пораженном суставе. В некоторых вариантах осуществления показатель объема опухоли измеряют в виде общего объема опухоли в одном или более пораженных суставах.

Антитела против CSF1R можно вводить до, одновременно с и/или после по меньшей мере одной дополнительной терапии. Неограничивающие иллюстративные дополнительные виды терапии включают хирургическую синовэктомию, дистанционную лучевую терапию, радиоизотопную синовэктомию и замену сустава.

В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R блокирует связывание CSF1 и/или IL-34 с CSF1R и/или ингибирует фосфорилирование CSF1R, индуцированное CSF1 и/или IL-34. В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R блокирует связывание CSF1 и IL-34 с CSF1R и/или ингибирует фосфорилирование CSF1R, индуцированное CSF1 и/или IL-34. В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R содержит CDR или вариабельные области антитела, выбранного из huAb1-huAb16, описываемых в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R содержит CDR или вариабельные области huAb1.

Пути введения и носители

В различных вариантах осуществления антитела можно вводить *in vivo* различными путями, включая, но, не ограничиваясь ими, пероральный, внутриаартериальный, парентеральный, интраназальный, внутримышечный, внутрисердечный, внутрижелудочковый, внутритрахеальный, буккальный, ректальный, интраперитонеальный, интрадермальный, местный, трансдермальный и интратекальный или иным образом посредством имплантации или ингаляции. Индивидуальные композиции можно формулировать в препараты в твердых, полутвердых, жидких или газообразных формах; включая, но, не ограничиваясь ими, таблетки, капсулы, порошки, гранулы, мази, растворы, суппозитории, клизма, инъекции, лекарственные формы для ингаляции и аэрозоли. Молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую антитела, можно наносить в виде покрытия на золотые микрочастицы и доставлять интрадермально посредством устройства для бомбардировки частицами или "генной пушки", как описано в литературе (см., например, Tang et al., *Nature* 356:152-154 (1992)). Подходящие состав и путь введения можно выбрать в соответствии с предполагаемым применением.

В различных вариантах осуществления композиции, содержащие антитела, предоставлены в составах с широким спектром фармацевтически приемлемых носителей (см., например, Gennaro, Remington: *The Science and Practice of Pharmacy with Facts and Comparisons: Drugfacts Plus*, 20th ed. (2003); Ansel et al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 7th ed., Lippencott Williams and Wilkins (2004); Kibbe et al., *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 3rd ed., Pharmaceutical Press (2000)). Доступны различные фармацевтически приемлемые носители, которые включают несущие среды, адъюванты и разбавители. Кроме того, также доступны различные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, такие как средства регуляции pH и буферные средства, средства регуляции тоничности, стабилизаторы, средства для смачивания и т.п. Неограничивающие иллюстративные носители включают физиологический раствор, забуференный физиологический раствор, декстрозу, воду, глицерин, этанол и их сочетания.

В различных вариантах осуществления композиции, содержащие антитела, можно формулировать для инъекции, включая подкожное введение, путем растворения, суспендирования или эмульгирования их в водном или неводном растворителе, такой как растительные или другие масла, синтетические глицериды алифатических кислот, сложные эфиры высших алифатических кислот или пропиленгликоль; и при желании с общепринятыми добавками, такими как солюбилизаторы, средства придания изотоничности, суспендирующие средства, эмульгаторы, стабилизаторы и консерванты. В различных вариантах осуществления композиции можно формулировать для ингаляции, например, с использованием находящихся под давлением приемлемых пропеллентов, таких как дихлордифторметан, пропан, азот и т.п. Композиции также можно формулировать в различных вариантах осуществления в микрокапсулы с длительным высвобождением, такие как с биоразрушаемыми или не являющимися биоразрушаемыми полимерами. Неограничивающий иллюстративный биоразрушаемый состав включает полимер полимолочная кислота-гликолевая кислота. Неограничивающий иллюстративный, не являющийся биоразрушаемым

состав включает сложный эфир полиглицерина и жирной кислоты. Определенные способы получения таких составов описаны, например, в EP 1125584 A1.

Также предоставлены фармацевтические упаковки и наборы, содержащие один или более контейнеров, где каждый содержит одну или более доз антитела или комбинации антител. Некоторые варианты осуществления относятся к единице дозирования, где единица дозирования содержит предопределенное количество композиции, содержащий антитело или комбинацию антител с одним или более дополнительных средств или без него. В некоторых вариантах осуществления такую единицу дозирования поставляют в одноразовом предварительно наполненном шприце для инъекции. В различных вариантах осуществления композиция, содержащаяся в единице дозирования, может содержать физиологический раствор, сахарозу или т.п.; буфер, такой как фосфатный или т.п., и/или являться сформулированной в стабильном и эффективном диапазоне Ph. Альтернативно, в некоторых вариантах осуществления композицию можно предоставлять в виде лиофилизированного порошка, который можно восстанавливать при добавлении подходящей жидкости, например стерильной воды. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит одно или более веществ, которые ингибируют агрегацию белка, включая, но, не ограничиваясь ими, сахарозу и аргинин. В некоторых вариантах осуществления композиция по изобретению содержит гепарин и/или протеогликан.

Фармацевтические композиции вводят в количестве, эффективном для лечения или профилактики конкретного показания. Терапевтически эффективное количество, как правило, зависит от массы индивидуума, которому требуется лечение, его или ее физического состояния или состояния здоровья, выраженности состояния, подлежащего лечению, или возраста индивидуума, которому требуется лечение. Как правило, антитела можно вводить в количестве в диапазоне приблизительно от 10 мкг/кг массы тела приблизительно до 100 мкг/кг массы тела в дозе. В некоторых вариантах осуществления антитела можно вводить в количестве в диапазоне приблизительно от 50 мкг/кг массы тела приблизительно до 5 мг/кг массы тела в дозе. В некоторых вариантах осуществления антитела можно вводить в количестве в диапазоне приблизительно от 100 мкг/кг массы тела приблизительно до 10 мг/кг массы тела в дозе. В некоторых вариантах осуществления антитела можно вводить в количестве в диапазоне приблизительно от 100 мкг/кг массы тела приблизительно до 20 мг/кг массы тела в дозе. В некоторых вариантах осуществления антитела можно вводить в количестве в диапазоне приблизительно от 0,5 приблизительно до 20 мг/кг массы тела в дозе. В некоторых вариантах осуществления антитела можно вводить в дозе по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 4, по меньшей мере 8, по меньшей мере 10, по меньшей мере 12, по меньшей мере 16, по меньшей мере 20, по меньшей мере 30, по меньшей мере 40, по меньшей мере 50 или по меньшей мере 100 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антитела можно вводить в дозе 1, 2 или 4 мг/кг.

Композиции антител можно вводить индивидуумам по мере необходимости. Определение частоты введения могут проводить специалисты в данной области, такие как лечащий врач, на основании анализа подлежащего лечению состояния, возраста индивидуума, которому необходимо лечение, тяжести состояния, подлежащего лечению, общего состояния здоровья индивидуума, которому необходимо лечение, и т.п. В некоторых вариантах осуществления эффективную дозу антитела вводят индивидууму один или более раз. В различных вариантах осуществления эффективную дозу антитела вводят индивидууму один раз в месяц, менее одного раза в месяц, так как, например, каждые два месяца или каждые три месяца. В других вариантах осуществления эффективную дозу антитела вводят более одного раза в месяц, так как, например, каждые три недели, каждые две недели или каждую неделю. В некоторых вариантах осуществления эффективную дозу антитела вводят один раз в 1, 2, 3, 4 или 5 недель. В некоторых вариантах осуществления эффективную дозу антитела вводят дважды или три раза в неделю. Эффективную дозу антитела вводят индивидууму по меньшей мере один раз. В некоторых вариантах осуществления эффективную дозу антитела можно вводить много раз, включая в течение периодов, по меньшей мере, месяц, по меньшей мере шесть месяцев или по меньшей мере год.

Комбинированное лечение

Антитела можно вводить отдельно или с другими видами лечения. Их можно предоставлять до, по существу одновременно или после других видов лечения, например хирургической операции, лучевой терапии, замены сустава и/или другого терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления PVNS рецидивировал или прогрессировал после терапии, выбранной из хирургической операции, лучевой терапии, замены сустава, введения другого терапевтического средства или их сочетания.

В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R вводят до, одновременно или после по меньшей мере одного вида лечения, выбранного из хирургической синовэктомии, дистанционной лучевой терапии, радиоизотопной синовэктомии и замены сустава.

Примеры

Примеры, описываемые ниже, предназначены только для иллюстративных целей изобретения, и не следует их истолковывать как ограничивающие изобретение каким-либо образом. Примеры не предназначены для предоставления того, что эксперименты ниже представляют собой все или только проведенные эксперименты. Были предприняты попытки обеспечения точности в отношении чисел, используемых (например, количеств, температуры и т.д.), но необходимо принимать во внимание некоторые экс-

периментальные ошибки и отклонения. Если не указано иное, части представляют собой массовые части, молекулярная масса представляют собой средневзвешенную молекулярную массу, температура приведена в градусах Цельсия, и давление является атмосферным или приблизительно атмосферным.

Пример 1. Гуманизированные антитела против CSF1R

Ранее разрабатывали различные гуманизированные антитела против CSF1R. См., например, публикацию РСТ № WO 2011/140249.

Последовательности для каждой гуманизированных переменных областей тяжелой цепи и гуманизированных переменных областей легкой цепи, выровненные с последовательностями переменных областей исходного химерного антитела, и последовательности акцепторных переменных каркасных областей человека представлены на фиг. 1 (тяжелые цепи) и 2 (легкие цепи). Изменения последовательностей гуманизированных переменных областей относительно последовательности акцепторных переменных каркасных областей человека обведены в рамку. Каждая из CDR для каждой из переменных областей приведена в рамке и отмечена как "CDR" выше заколоченных в рамку последовательностей.

В табл. 8 ниже приведены полные последовательности гуманизированных тяжелых цепей и гуманизированных легких цепи антител huAb1-huAb16. Название и SEQ ID NO: гуманизированной тяжелой цепи и гуманизированной легкой цепи каждого из этих антител приведены в табл. 3.

Таблица 3. Гуманизированные тяжелые цепи и легкие цепи huAb1-huAb16

Гуманизированное антитело	Гуманизированная HC	SEQ ID NO	SEQ ID NO	Гуманизированная LC	SEQ ID NO
huAb1	h0301-H0	3	5	h0301-L0	6
huAb2	h0301-H1	4	5	h0301-L0	6
huAb3	h0301-H2	5	5	h0301-L0	6
huAb4	h0301-H0	3	5	h0301-L1	6
huAb5	h0301-H1	4	5	h0301-L1	6
huAb6	h0301-H2	5	5	h0301-L1	6
huAb7	h0302-H1	6	5	h0302-L0	6
huAb8	h0302-H1	6	5	h0302-L1	6
huAb9	h0302-H1	6	5	h0302-L2	6
huAb10	h0302-H2	7	5	h0302-L0	6
huAb11	h0302-H2	7	5	h0302-L1	6
huAb12	h0302-H2	7	5	h0302-L2	6
huAb13	h0311-H1	8	5	h0311-L0	6
huAb14	h0311-H1	8	5	h0311-L1	6
huAb15	h0311-H2	9	5	h0311-L0	6
huAb16	h0311-H2	9	5	h0311-L1	6

16 гуманизированных антител тестировали на связывание с ECD CSF1R человека, яванского макака и мыши, как описано ранее. См., например, публикацию РСТ № WO 2011/140249. Было выявлено, что антитела связываются с ECD CSF1R человека и яванского макака, но не с ECD CSF1R мыши. Также было выявлено, что гуманизированные антитела блокируют связывание CSF1 и IL-34 к CSF1R человека и яванского макака и ингибируют индуцированное CSF1 и индуцированное IL-34 фосфорилирование CSF1R человека, экспрессируемого в клетках CHO. См., например, публикацию РСТ № WO 2011/140249.

Предварительно определяли k_a , k_d и K_D связывания с ECD CSF1R человека, и они приведены в табл.

4. См., например, публикацию РСТ № WO 2011/140249.

Таблица 4. Аффинность связывания гуманизированного антитела с CSF1R человека

huAb	k_a ($M^{-1} \text{ сек}^{-1}$)	K_d (c^{-1})	K_D (Nm)
huAb 0301-L0H0	$3,22 \times 10^6$	$1,11 \times 10^{-03}$	0,35
huAb 0301-L0H1	$3,56 \times 10^6$	$1,22 \times 10^{-03}$	0,34
huAb 0301-L0H2	$2,32 \times 10^6$	$6,60 \times 10^{-04}$	0,28
huAb 0301-L1H0	$3,29 \times 10^6$	$1,15 \times 10^{-03}$	0,35
huAb 0301-L1H1	$2,87 \times 10^6$	$9,21 \times 10^{-04}$	0,32
huAb 0301-L1H2	$2,95 \times 10^6$	$7,42 \times 10^{-04}$	0,25
huAb 0302-L0H1	$3,54 \times 10^6$	$3,69 \times 10^{-03}$	1,04
huAb 0302-L1H1	$3,47 \times 10^6$	$4,04 \times 10^{-03}$	1,17
huAb 0302-L2H1	$1,60 \times 10^6$	$9,14 \times 10^{-04}$	0,57
huAb 0302-L0H2	$3,40 \times 10^6$	$1,79 \times 10^{-03}$	0,53
huAb 0302-L1H2	$2,71 \times 10^6$	$1,53 \times 10^{-03}$	0,56
huAb 0302-L2H2	$1,84 \times 10^6$	$8,40 \times 10^{-04}$	0,46
huAb 0311-L0H1	$1,22 \times 10^6$	$5,40 \times 10^{-04}$	0,44
huAb 0311-L1H1	$1,32 \times 10^6$	$6,64 \times 10^{-04}$	0,50
huAb 0311-L0H2	$1,34 \times 10^6$	$4,73 \times 10^{-04}$	0,35
huAb 0311-L1H2	$1,51 \times 10^6$	$6,09 \times 10^{-04}$	0,40

Пример 2. Фармакокинетика и фармакодинамика антитела против CSF1R

Исследовали фармакокинетику (ПК) и токсикокинетику (ТК) huAb1 в 3 исследованиях с внутривенным введением (в/в) на яванских макаках. Исследуемый диапазон доз составлял 3-150 мг/кг после однократной дозы и 3-150 мг/кг после повторных доз. Продолжительность инфузии составляла 30 мин. Интервал дозирования в исследовании повторных доз составлял один раз в неделю, где каждое животное получало всего 4 дозы.

ПК однократной дозы и повторной дозы химерного суррогатного антитела исследовали на мышах SCID для облегчения выявления механизма клиренса huAb1 и лучшего понимания механизма пролонгированного воздействия, наблюдаемого на обезьянах в группе восстановления токсикологического исследования GLP относительно обезьян в исследовании ПК однократной дозы.

Профиль ПК после однократной в/в инфузии huAb1 в течение 30 мин у яванских макаков характеризовался быстрым распределением с последующей более медленной конечной фазой, которая заканчивалась ускоренной элиминацией huAb1 из плазмы, что соответствует мишень-опосредованному клиренсу.

Быстрое снижение может быть обусловлено частично антителами huAb1 в дополнение к мишень-опосредованному клиренсу. Однако введение однократной дозы химерного суррогатного антитела у мышей SCID, у которых отсутствует способность развивать ответ ADA, характеризовалось аналогичным профилем и подтверждало вклад мишень-опосредованного клиренса в общий клиренс huAb1, особенно в низких дозах.

Наблюдаемая максимальная концентрация в плазме (C_{max}) повышалась пропорционально дозе на всех тестируемых уровнях дозирования, тогда как увеличения площади под кривой концентрации в плазме-время от момента времени ноль, экстраполированной на бесконечность (AUC_{∞}), являлись больше чем дозопропорциональные от 3 до 10 мг/кг и являлись дозопропорциональными от 10 до 150 мг/кг. Время полужизни ($t_{1/2}$) до ускоренного конечного снижения находилось в диапазоне 1-12 суток, и общий клиренс находился в диапазоне 0,14-1,25 мл/ч/кг. В итоге, huAb1 характеризуется насыщаемым нелинейным клиренсом у яванских макаков.

В исследованиях на 3 яванских макаках изучали эффекты huAb1 на различные маркеры фармакодинамики (PD), которые, как известно, подвергаются модуляции *in vivo* в результате ингибирования CSF1R. Такие маркеры включают CSF1, CD16⁺ моноциты и маркеры резорбции кости.

Уровни CSF1: уровни CSF1 в плазме или сыворотке являются мерой поражения мишени huAb1. CSF1 выводится из кровообращения в нормальных физиологических условиях макрофагами (преимущественно макрофагами селезенки и клетками Купфера печени) посредством опосредованного CSF1R эндоцитоза и внутриклеточной дегрануляции. Уровни равновесного состояния CSF1 у нормальных индивидуумов составляли <1 мкг/мл. huAb1 связывается с CSF1 и предотвращает клиренс CSF1 CSF1R, что приводит к значительному, быстрому увеличению концентрации циркулирующего CSF1, после чего уровни CSF1 достигают нового равновесного состояния приблизительно 10 мкг/мл. В пилотном токсикологическом исследовании образцы CSF1 в плазме и huAb1 в плазме получали в конце (7 суток после дозирования) дозирования один раз в неделю в течение 4 недель у яванских макаков. Данные демонстрируют, что минимальное биологическое действие происходило при 5 мкг/мл huAb1 и полумаксимальный

ответ (EC_{50}) составлял 8 мкг/мл huAb1.

CD16⁺ моноциты: в токсикологическом исследовании GLP CD16⁺ моноциты понижались у обезьян, получавших 4 раза в неделю в/в инфузии 50 или 150 мг/кг huAb1, что соответствует путям CSF1R, поддерживающим рост и сохранение этой субпопуляции моноцитов *in vivo*. Снижение CD16⁺ моноцитов происходило в течение 1 недели дозирования и поддерживалось на всем протяжении периодов дозирования и воздействия. CD16⁺ моноциты возвращались к нормальным исходным уровням после того, как выводилось huAb1. Субпопуляция CD16⁻ моноцитов оставалась незатронутой при введении huAb1.

Маркеры резорбции кости: маркеры в плазме и моче резорбции кости оценивали у обезьян после повторного дозирования huAb1. NTx в моче, CTx в плазме и TRAP5b снижались. Эффекты являлись обратимыми после клиренса huAb1.

Пример 3. Лечение PVNS антителом против CSF1R

Антитело huAb1 (антитело, содержащее вариабельные области тяжелой цепи и легкой цепи SEQ ID NO: 53 и 60, соответственно) вводят пациентам с PVNS в увеличивающихся дозах в диапазоне от 1 мг/кг до 4 мг/кг. huAb1 вводят каждые 2 недели. Пациенты проходят лечение циклами по 28 суток, где каждый цикл состоял из 2 доз на сутки 1 и сутки 15. После завершения цикла пациенту можно вводить повышенную дозу на следующем цикле.

У пациентов проводили мониторинг улучшения симптоматики и показателя объема опухоли (TVS). Резекции опухолевой ткани на исходном уровне и после лечения и синовиальную жидкость можно получать от пациентов до начала лечения huAb1 и после начала лечения huAb1. У пациентов дополнительно проводят мониторинг на общий ответ, иммуноопосредованный ответ и общую выживаемость.

Оценки опухолей MPT проводят за 28 суток до первой дозы huAb1, а затем в определенные интервалы времени после первой дозы (например, 4, 8, 16 и 24 неделя и каждые 12-16 в дальнейшем). Также проводят клиническую оценку клинических исходов (например, функции и симптомов) каждые 4 недели после первой дозы. Ответ на введение huAb1 оценивают с использованием RECIST для измеряемого заболевания.

Пациентов можно классифицировать в соответствии с их лучшим общим ответом опухоли (полный ответ [CR], частичный ответ [PR], стабильное заболевание [SD] или прогрессирующее заболевание [PD]). Рассчитывают частоты, соотношения и точные 95% CI пациентов, при необходимости, стратифицированные по их лучшему общему ответу опухоли. Пациентов с лучшим общим ответом опухоли CR или PR с продолжительностью по меньшей мере 4 недели (28 суток) дополнительно классифицируют как имеющих целевой ответ опухоли.

Пациентов классифицируют в зависимости от ответа по RECIST и по показателю объема опухоли. По показателю объем опухоли классифицируют ответ в соответствии со следующими ниже определениями: полный ответ [(CR) повреждение полностью проходит после цикла лечения], частичный ответ [(PR) $\geq 50\%$ уменьшение показателя объема относительно исходного уровня], прогрессирующее заболевание [(PD) $\geq 30\%$ увеличение объема относительно наиболее низкого показателя во время лечения, независимо от исходного уровня или какого-либо другого визита] или стабильное заболевание [(SD) не соответствует каким-либо предшествующим критериям на основании показателя].

Продолжительность ответа рассчитывают как число суток от первого документирования общего ответа (CR или PR) до первого документирования прогрессирования заболевания.

Пример 4. Краткое описание клинического испытания I/II фазы на пациентах с пигментным виллезнонодулярным синовитом (PVNS)/теносиновиальной гигантоклеточной опухолью диффузного типа (dt-TGCT)

Клиническое испытание I/II фазы проводят на пациентах с одним или тем и другим из пигментного виллезнонодулярного синовита (PVNS) и теносиновиальной гигантоклеточной опухоли диффузного типа (dt-TGCT) с использованием huAb1 (также известного как FPA008). Задача I фазы заключается в определении рекомендуемой дозы huAb1 у пациентов, при этом II фазу проводят для оценки частоты объективного ответа (ORR) huAb1 у пациентов. ORR = полный ответ (CR) + частичный ответ (PR). В исследовании также характеризуют безопасность и переносимость huAb1 у пациентов, а также определяют продолжительность ответа у реагирующих на лечение пациентов и оценивают фармакокинетику huAb1 у пациентов. Кроме того, в исследовании оценивают фармакодинамику huAb1, как измеряют по изменениям уровней CSF1, IL34, TRAP5b, CTx в сыворотке и субпопуляций CD14⁺/CD16⁺ моноцитов в цельной крови; оценивают синовиальные биопсии иммуногистохимией на (IHC) for CSF1, CSF1R и CD68; оценивают синовиальную жидкость на концентрацию huAb1 и изменения насыщенности клетками; и оценивают функциональные исходы, как измеряют по шкале Огилви-Харрис, разработанной специально для PVNS (Ogilvie-Harris, 1992; Rhee, 2010) и по шкале EQ-5D-5L (Rabin, 2001; Herdmann, 2011).

Исследование I/II фазы являлось открытым, и пациентов включают в одну из фаз, но не в обе. Пациентов лечат huAb1 каждые 2 недели в цикле продолжительностью 28 суток. Лечение можно продолжать после одного цикла продолжительностью 28 суток. Например, цикл первой дозы можно использовать для оценки безопасности и фармакокинетической оценки, но пациенты могут участвовать в расширенном периоде лечения, например, 1, 2 или 3 дополнительных цикла продолжительностью 28 суток или до

прогрессирования заболевания (если до 24 недель), неприемлемой токсичности, решения пациента или врача прекратить исследование или завершения исследования.

В I фазе в каждые 3 когорты включают 3 пациента, в когортах вводили 1 мг/кг huAb1, 2 мг/кг huAb1 или 4 мг/кг huAb1, соответственно. Можно добавлять дополнительные когорты и можно добавлять промежуточную когорту 3 мг/кг huAb1. Если увеличение дозы продолжается выше 4 мг/кг, рекомендуемая доза (RD) для II фазы может являться максимальной переносимой дозой (MTD) или может не являться ей, при условии, что MTD идентифицируют в I фазе, но не является выше MTD. Исследование II фазы основано на дозе, выбранной из результатов I фазы, или дозе, которая как ожидают является меньше или равной 4 мг/кг. Дозу II фазы идентифицируют на основании общей безопасности, переносимости, объективного ответа, PK, PD и оценок эффективного воздействия, экстраполированной из неклинических данных.

Продолжительность исследования II фазы составляет 24 недели и включает 30 пациентов.

Возраст получавших лечение пациентов составлял 18 или более лет, и у них гистологически подтверждали диагноз неоперабельной PVNS/dt-TGCT или потенциально резектируемой опухоли, что привело бы к неприемлемой потере функции или заболеваемости, как определяет квалифицированный хирург или междисциплинарная комиссия по оценке. Пациенты могут иметь измеряемый PVNS/dt-TGCT по RECIST 1.1 на MPT.

Получавшие лечение пациенты не получали ранее терапию антителом против CSF1R или PLX3397, если не прекращали исследования вследствие непереносимости. Однако пациенты могли получать ранее терапию иматинибом или нилотинибом. Пациенты не подвергались какому-либо хирургическому вмешательству в отношении пораженного сустава за 12 недель до введения первой дозы исследования.

У пациентов оценивают фармакокинетические параметры. Следующие ниже параметры PK получают из данных концентрация-время для FPA008, когда это применимо и приемлемо (другие параметры, такие как скорость накопления и время полужизни, также можно рассчитывать): площадь под кривой концентрация в сыворотке-время (AUC); максимальная концентрация в сыворотке (C_{max}); минимальная концентрация в сыворотке (C_{min}); клиренс (CL); объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}).

Также оценивают фармакодинамические (PD) параметры: в сыворотке - концентрация лиганда CSF1 и IL34, концентрации маркеров резорбции кости CTx и TRAP5b; в цельной крови субпопуляции CD14⁺/CD16⁺ моноцитов; в синовиальной оболочке (необязательно) - оценивают синовиальную биопсию на транслокацию гена CSF1 (если нее не проводили), синовиальная биопсия на исходном уровне и во время лечения, ИHC для: CSF1 и CSF1R, и/или для CD68; синовиальная жидкость (необязательно) - концентрация huAb1; клеточный компонент для указанных выше маркеров посредством ИHC.

Иммуногенность оценивают, например, собирая образцы крови и оценивая образцы на антитела против лекарственного средства к huAb1.

Ответную реакцию оценивают, например, по следующим показателям: MPT пораженных суставов проводят при скрининге 4, 8 и 16 недель (или до прекращения лечения) после начала лечения. Ответ на основании MPT оценивают с использованием RECIST 1.1 и TVS на основании независимой центральной радиологической экспертизы. Кроме того, если наблюдают хорошую частоту ответа опухоли, изменения в окружающей кости и других тканях сустава оценивают на основании оценки всего органа орган MPT (WORMS) и оценки ревматоидного артрита MPT (RAMRIS). Клиническую оценку клинических исходов (функция, симптомы) проводят во время скрининга, C1D15 (перед дозированием), C2D1 (перед дозированием), а затем на сутки 1 (перед дозированием) для всех последующих циклов до 24 недель или до тех пор, пока не прекращают лечение. За пациентами, у которых заболевание не прогрессирует при завершении лечения/досрочном прекращении и которые согласны продолжить участвовать в исследовании, необходимо проводить наблюдение (MPT и оценка клинических исходов) каждые 14 (± 2) недели до прогрессирования, пациент получает локальную терапию (например, резекцию, облучение), или начинают новую системную терапию до 52 недели после C1D1.

Безопасность оценивают мониторингом неблагоприятных явлений и изменений на медицинских осмотрах, показатели жизненно важных функций, ЭКГ в 12-ти отведениях и клинические лабораторные измерения.

Все анализы являются описательными и представлены для группы дозирования и в общем при необходимости. Данные пациентов из фазы 2 объединяют в виде отдельной группы. Всех пациентов, которые получали дозирование при RD, также объединяют. Вследствие небольшого числа пациентов, которых можно включать в более низкие уровни дозирования, некоторые уровни дозирования можно комбинировать для обобщения. Отсутствующие значения данных эффективности будут рассматривать как отсутствующие; не будут приписывать данные эффективности.

Получаемые в этом исследовании данные предоставляют с использованием сводных таблиц и списков данных пациентов. Непрерывные переменные обобщают с использованием описательной статистики, в частности среднего значения, медианы, стандартного отклонения (SD), минимума и максимума. Категориальные переменные обобщают по частотам и процентам. При необходимости приводят 95% доверительные интервалы. Для оценки эффективности используют частоты ответов и соответствующий доверительный интервал (CI). Предполагают, что будет всего приблизительно от 33 до 36 пациентов,

получавших лечение RD в целом. В табл. 6 продемонстрированы соответствующий 95% доверительный интервал и точность для размеров различных образцов и наблюдаемые частоты ответа. Параметры РК рассчитываются способами некомпартментного анализа, при этом при необходимости можно применять способы компартментного анализа.

Пример 5. Клиническое испытание I/II фазы на пациентах с пигментным виллезнонодулярным синовитом (PVNS)/теносиновииальной гигантоклеточной опухолью диффузного типа (dt-TGCT)

1. Введение

1.1. Уровень техники PVNS

Пигментный виллезнонодулярный синовит (PVNS) представляет собой доброкачественную опухоль синовиальной оболочки с признаками реактивного воспаления и клональной неопластической пролиферации, при которой экспрессируется на повышенном уровне колониестимулирующий фактор-1 (CSF1). Общая транслокация гена CSF1 (1p13) к промотору COL6A3 (2q35) присутствует приблизительно у 60% пациентов с PVNS. Транслокация сопровождается сверхэкспрессией CSF1 в синовиальной оболочке. Кроме того, приблизительно 40% пациентов с PVNS характеризуются сверхэкспрессией CSF1 при отсутствии идентифицированной транслокации CSF1. Постоянное наличие сверхэкспрессии CSF1 во всех случаях PVNS и реактивного синовита подтверждает важную роль CSF1 в спектре синовиальных патологий и пригодность направленного терапевтического воздействия на взаимодействие CSF1/CSF1R (West, 2006).

При PVNS сверхэкспрессия CSF1 присутствует в меньшей части синовиальных клеток, тогда как большая часть клеточного инфильтрата экспрессирует CSF1R, но не CSF1. Это было охарактеризовано как эффект "обустройства окружения" опухоли с aberrантной экспрессией CSF1 в неопластических клетках, что приводит к аномальному накоплению не являющихся неопластическими клетками, которые формируют массу.

Хирургическая операция является предпочтительным способом лечения для пациентов с локализованным PVNS. Рецидивы происходят у 8-20% пациентов и их легко лечат повторной эксцизией. PVNS/dt-TGCT, как правило, рецидивирует чаще (33-50%) и характеризуется гораздо более агрессивным клиническим течением. У пациентов часто выявляют симптомы, и им необходимы многочисленные хирургические вмешательства в течение всего времени жизни. Для пациентов с нерезектабельным заболеванием или многократными рецидивами системная терапия с использованием ингибиторов CSF1R может помочь отсрочивать или устранять необходимость хирургических вмешательств и улучшать функциональные исходы (Ravi, 2011).

Иматиниб, неспецифический ингибитор CSF1R, оценивали на 29 пациентах с PVNS. Средний возраст составлял 41 год, и наиболее распространенным участком заболевания являлось колено (n=17; 59%). Пять из 27 оцениваемых пациентов имели полные (n=1) или частичные (n=4) ответы на RECIST при общей частоте ответов 19%. Двадцать из 27 пациентов (74%) характеризовались стабильным заболеванием. Улучшение симптомов отмечали у 16 из 22 пациентов (73%), у которых можно было оценивать симптомы. Несмотря на высокий показатель улучшения симптомов и общие благоприятные показатели безопасности, 10 пациентов досрочно прекращали лечение вследствие токсичности или других причин (Cassier, 2012).

Недавно два исследования эффективных ингибиторов сигнальных каскадов CSF1 продемонстрировали предварительную, но убедительную клиническую активность на пациентах с PVNS. PLX3397, ингибитор киназы CSF1R и RG7155, направленную доставку моноклонального антитела против CSF1R оценивали на пациентах с PVNS (Cassier, 2014; Tap, 2014). В обоих исследованиях большинство пациентов с PVNS реагировали на лечение на основе RECIST, FDG-PET и/или показатель общего объема, который является мерой объема заболевания посредством MPT.

При PVNS сверхэкспрессия CSF1 меньшей частью клеток приводит к рекрутингу экспрессирующих CSF1R клеток, которые составляют основной объем массы опухоли. FPA008 оказывает антагонистическое действие на активацию CSF1R и приведет к уменьшению экспрессирующих CSF1R клеток в опухоли, таким образом, обеспечивая клиническое преимущество.

1.2. FPA008: Описание молекулы

HuAB1, также называемый FPA008, представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG4 с одной аминокислотной заменой в шарнирной области для предотвращения замены гемидимера. FPA008 обладает высокой аффинностью связывания с рецептором колониестимулирующего фактора 1 человека (CSF1R), рецептором тирозинкиназы.

1.2.1. Неклинические исследования с FPA008

1.2.1.1. Ингибирование FPA008 сигнального каскада CSF1R

FPA008 ингибировал индуцированное CSF1 и IL34 фосфорилирование CSF1R в линии клеток, сконструированных так, чтобы экспрессировать на повышенном уровне CSF1R (CHO-CSF1R), что демонстрирует, что FPA008 блокирует активацию индуцированного лигандом пути передачи сигнала CSF1R. FPA008 также ингибирует индуцированную CSF1 и IL34 пролиферацию/выживаемость моноцитов периферической крови *in vitro*, что демонстрирует, что FPA008 ингибирует не только инициацию пути передачи сигнала CSF1 и IL34, а также последующие физиологические реакции первичных моно-

цитов человека на эти лиганды (более подробно, см. the FPA008 Investigator's Brochure [IB]).

1.2.2. Неклинические данные по фармакокинетике и фармакодинамике

1.2.2.1. Фармакокинетика

Исследовали фармакокинетику (РК) и токсикокинетику (ТК) FPA008 в 4 исследованиях с внутривенным (в/в) введением на яванских макаках. Исследуемый диапазон доз составлял 3-150 мг/кг после однократной внутривенной болюсной дозы и 3-150 мг/кг после повторных внутривенных инфузионных доз. Продолжительность инфузии составляла 30 минут. Интервал дозирования в исследованиях повторных доз составлял один раз в неделю, где животное получало всего 4 дозы в двух исследованиях и 13 доз в одном исследовании.

Профиль РК после однократного в/в болюсного введения FPA008 у яванских макак характеризовался быстрым распределением с последующей более медленной конечной фазой, которая заканчивается с ускоренной элиминацией FPA008 из плазмы, что соответствует мишень-опосредованному клиренсу.

Быстрое снижение может быть обусловлено частично антителами к FPA008 в дополнение к мишень-опосредованному клиренсу. Однако введение однократной дозы смFPA008 мышам SCID, у которых отсутствует способность развивать ответ ADA, характеризовалось аналогичным профилем и подтверждало вклад мишень-опосредованного клиренса в общий клиренс FPA008, особенно в низких дозах.

Наблюдаемая максимальная концентрация в плазме (C_{max}) повышалась пропорционально дозе на всех тестируемых уровнях дозирования, тогда как увеличения площади под кривой концентрация в плазме-время от момента времени ноль, экстраполированной на бесконечность (AUC_{∞}), являлись больше чем дозопропорциональные от 3 до 10 мг/кг и являлись дозопропорциональными от 10 до 150 мг/кг. Время полужизни ($t_{1/2}$) до ускоренного конечного снижения находилось в диапазоне 1-12 суток, и общий клиренс находился в диапазоне 0,14-1,25 мл/ч/кг. В итоге, FPA008 характеризуется насыщаемым мишень-опосредованным клиренсом у яванских макак.

1.2.2.2. Фармакодинамика

Эффекты FPA008 на различные маркеры фармакодинамики (PD), которые, как известно, подвергаются модуляции *in vivo* в результате ингибирования CSF1R, анализировали в 3 исследованиях на яванских макаках (подробное описание приведено в разделе 5.1.1.7 IB). Эти маркеры включают CSF1, CD16⁺ моноциты и маркеры резорбции кости. IL34 не измеряли у обезьян вследствие отсутствия подходящего анализа.

Уровни CSF1: уровни CSF1 в плазме или сыворотке являются мерой поражения мишени FPA008. CSF1 выводится из кровообращения в нормальных физиологических условиях макрофагами (преимущественно макрофагами селезенки и клетками Купфера печени) посредством опосредованного CSF1R эндоцитоза и внутриклеточной дегрануляции (Bartocci, 1987). Уровни равновесного состояния CSF1 у нормальных индивидуумов составляют <1 нг/мл. FPA008 связывается с CSF1 и предотвращает клиренс CSF1 CSF1R, что приводит к значительному, быстрому увеличению концентрации циркулирующего CSF1, после чего уровни CSF1 достигают нового равновесного состояния приблизительно 10 мкг/мл. В пилотном токсикологическом исследовании образцы CSF1 в плазме и FPA008 в плазме получали в конце (7 суток после дозирования) дозирования один раз в неделю в течение 4 недель у яванских макак. Данные демонстрируют, что минимальное биологическое действие происходило при 5 мкг/мл FPA008, и полумаксимальный ответ (EC_{50}) составлял 8 мкг/мл FPA008. Несмотря на то, что FPA008 повышает CSF1, FivePrime полагают, что эти повышения не имеют последствия, т.к. CSF1R является единственным идентифицированным рецептором, посредством которого происходит передача сигналов CSF1, и FPA008 оказывает антагонистическое действие на это.

Уровни CSF1 падают одновременно с клиренсом FPA008.

В присутствии FPA008, когда CSF1 повышается, оценивали возможность экстремально высоких концентраций CSF1 для замены FPA008 из рецептора CSF1R в анализе клеточной активности FPA008. Данные демонстрировали, что такие высокие концентрации как 10 мкг/мл CSF1 не оказывали влияния на активность FPA008 или максимальной ингибирование сигнального каскада CSF1R.

Не наблюдали повторного увеличения CD16⁺ моноцитов после клиренса FPA008 в доклинических исследованиях *in vivo*.

CD16⁺ моноциты: в токсикологическом исследовании GLP уровни CD16⁺ моноцитов понижали у обезьян, получающих 4 раза в неделю в/в инфузии 50 мг/кг или 150 мг/кг FPA008, что соответствует путям CSF1R, необходимым для поддержания роста и сохранения этой субпопуляции моноцитов *in vivo*. Снижение CD16⁺ моноцитов происходило в течение 1 недели дозирования и сохранялось на всем протяжении дозирования и периодов воздействия. CD16⁺ моноциты восстанавливались до нормальных исходных уровней после клиренса FPA008. Субпопуляция CD16⁺ моноцитов оставалась не затрагиваемой в результате введения FPA008.

Маркеры резорбции кости: маркеры резорбции кости в плазме и моче оценивали у обезьян после повторного дозирования FPA008. NTX в моче, CTx в плазме и TRAP5b снижались. Эффекты являлись обратимыми после клиренса FPA008.

1.2.3. Неклинические токсикологические исследования и результаты

Полное подробное описание неклинических токсикологических исследований приведено в разделе 5.3 IV. Все исследования токсичности проводили на яванском макаке, т.к. FPA008 не дает перекрестных реакций у грызунов, но обладает сходной аффинностью связывания *in vitro* с CSF1R яванского макака и человека и схожим профилем связывания ткани в исследовании перекрестной реактивности ткани по сравнению с панелью тканей человека и яванского макака. Проводили четыре неклинических токсикологических исследований *in vivo* с использованием FPA008: фармакокинетическое исследование однократной дозы (PK)/исследования переносимости с дозами 3, 10, 30 и 150 мг/кг, исследование диапазона доз для выявления токсичности повторных доз с дозами 4 раза в неделю в/в 3, 10 и 150 мг/кг, исследование токсичности повторных доз GLP с дозами 4 раза в неделю в/в 50 и 150 мг/кг и фаза восстановления в течение 30 недель, и исследование токсичности субхронических повторных доз GLP с дозами 13 раз в неделю в/в 20, 50 и 100 мг/кг и фазой восстановления в течение 29 недель.

В токсикологических исследованиях *in vivo* на яванских макаках FPA008, как правило, являлся хорошо переносимым. Связанные с тестируемым препаратом признаки включали клинические наблюдения, гематологию и клинические биохимические изменения и гистологические изменения. Большую часть эти наблюдений не считали неблагоприятными.

1.2.3.1. Околоорбитальный отек

Наиболее заметный физическим признаком являлся обратимый околоорбитальный отек, наблюдаемый после пролонгированного воздействия FPA008. Начало отека не указывало на четкую связь с уровнями воздействия, однако отек проходил после системного клиренса лекарственного средства.

Околоорбитальный отек является известным побочным эффектом лекарственных средств, действующих на пути CSF1 (Ries, 2014).

1.2.3.2. Истощение моноцитов

Основным гематологическим изменением являлось снижение циркулирующих моноцитов CD16⁺, которое рассматривали как фармакодинамический (PD) эффект. Пониженное число клеток нормализовалось с клиренсом FPA008 из кровообращения.

1.2.3.3. Повышения ферментов

Связанные с FPA008 эффекты на клиническую биохимию включали обратимо повышенные уровни аланинтрансаминазы (ALT), аспартаттрансаминазы (AST) и креатинкиназы (СК) в сыворотке. Эти отклонения лабораторных показателей от нормы не были ассоциированы с какими-либо гистопатологическими признаками поражения печени, сердечной или мышечной ткани при вскрытии в конце исследования и после периода восстановления. Также измеряли сердечный тропонин, тропонин скелетных мышц, миоглобин и альдолазу во время прижизненной части исследования, и не детектировали изменений какого-либо из этих параметров, дополнительно подтверждая отсутствие какого-либо повреждения печени или мышц. Повышенные уровни в сыворотке объясняют ослабленным клиренсом молекул ALT, AST и СК из сыворотки вследствие уменьшенного числа клеток Купфера печени (Radi, 2011). Таким образом, повышения ALT, AST и СК считают нетоксическими и непрямым эффектом PD воздействия FPA008.

1.2.3.4. Накопление внеклеточного матрикса

Наиболее заслуживающим внимания гистопатологическим открытием в обоих основных исследованиях вскрытия в конце исследования являлось наблюдение обратимого расширения подслизистых коллагеновых волокон посредством просвета и различных количеств синего гранулярного внеклеточного матрикса (ECM). Это открытие присутствовало в целом ряде тканей и являлось, как правило, от минимальной до умеренной тяжести. Это было наиболее заметно в пищеводе. Это изменение не было ассоциировано с воспалительными клетками или с каким-либо признаком дегенерации или другим изменением коллагеновых волокон, фибробластов или гладкомышечных клеток в области расширения. Аналогичное наблюдение также отмечали у мышей *ор/ор*, у которых отсутствует функциональный CSF1 (Radi, 2009). В этой публикации авторы постулировали, что уменьшение макрофагов ткани, по-видимому, вызывает наблюдаемое накопление ECM вследствие сниженного клиренса гликозаминогликанов макрофагами. Гликозаминогликаны, особенно гиалуроновая кислота, заметны в соединительной ткани и обычно катаболизируются макрофагами (Radi, 2009). Считают, что такое изменение является непрямым эффектом PD FPA008. Не находили доказательств того, что накопление синего гранулярного ECM являлось неблагоприятным; не выявляли связанных клинических наблюдений или изменений массы органов, которые коррелировали с гистопатологическими наблюдениями. Кроме того, эти изменения ECM являлись обратимыми во время периода восстановления без введения лекарственного средства, и, таким образом, считали, что они не являются неблагоприятными.

1.2.3.5. Другие результаты

Уникальным для исследования GLP продолжительностью 4 недели являлось открытие, сделанное у одной самки, получавшей дозу 150 мг/кг. При вскрытии в конце исследования наблюдали микроскопическое подтверждение умеренного воспаления эпикарда и вакуолизацию кардиомиоцитов. Значение этого открытия неизвестно, но связь с FPA008 нельзя исключать. Хроническое умеренное воспаление эпикарда может являться фоновым поражением у не являющихся человеком приматов. Однако вакуолизация клетки может являться ранним признаком неспецифического клеточного ответа на повреждающие стимулы. Вакуолизацию миоцитов не обнаруживали у каких-либо животных, которым вводили другую дозу. Важ-

но отметить, что такая вакуолизация не приводила к дегенерации или некрозу и не вызывала изменений регистрируемых ЭКГ. Ни у каких животных не детектировали изменений сердца в период восстановления или в исследовании токсичности с течением 13 недель. Это явление рассматривают как неблагоприятный результат в исследовании токсичности продолжительностью 4 недели.

Также уникальным для исследования продолжительностью 4 недели являлось увеличенная масса органа селезенки с соответствующими гистопатологическими открытиями от минимальной до умеренной фолликулярной гиперплазии у животных женского пола. Результат рассматривали как с низкой токсикологической значимостью и не являющийся неблагоприятным, и не наблюдали гиперплазию селезенки в исследовании токсичности продолжительностью 13 недель.

Вследствие того, что макрофаги поглощают патогены для того, чтобы разрушать их (Dale, 2008), лечение FPA008 может быть связано с повышенным риском восприимчивости к внутриклеточным патогенам, таким как *Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, *Leishmania* и другие. Несмотря на то, что не отмечали спонтанных инфекций в исследованиях FPA008 на животных до настоящего времени, протоколы клинического исследования содержат критерии исключения для таких пациентов, подвергающихся наибольшему риску. У пациентов регулярно проводят мониторинг неблагоприятных явлений и инфекций во время исследования.

1.2.3.6. Краткое описание

Определяли, что уровень, на котором не обнаруживают неблагоприятный эффект, (NOAEL) для FPA008 составляет 100 мг/кг при введении дозы в течение 13 недель яванским макакам.

1.3. Клиническое испытание FPA008

В настоящее время FPA008 оценивают в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании первой очереди на человеке, спланированном из 3 частей, для исследования безопасности, фармакокинетики (РК) и биомаркеров PD. В 1 части 8 здоровых добровольцев распределяли случайным образом (3:1) для получения одной внутривенной инфузии FPA008 или плацебо в дозе 0,2, 1, 3 или 10 мг/кг. В 2 части 88 здоровых добровольцев распределяли случайным образом (3:1) для получения 2 доз FPA008 или плацебо, вводимых с интервалом 14 суток 1 мг/кг или 3 мг/кг. Решения об увеличении дозы являлись основанными на частоте токсичности, ограничивающей дозу, (DLT) плюс приписываемых неблагоприятных явлений после периода DLT. 3 часть состоит из открытой оценки 3 уровней дозирования у пациентов с RA, у которых заболевание не реагирует на модифицирующие течение заболевания противоревматические лекарственные средства (DMARD) и на стабильную дозу метотрексата. Три индивидуума на уровень дозирования получают 2 дозы FPA008, вводимого внутривенно с интервалом 14 суток в открытой части. В дальнейшем 30 новых индивидуумов распределяли случайным образом (2:2:1) на один из двух уровней дозирования FPA008 или плацебо, соответственно, и они получают 3 дозы, вводимых внутривенно каждые 14 суток. Для пациентов 3 части еще не доступны клинические данные по безопасности.

Сорок восемь здоровых добровольцев завершали 1 и 2 части исследования; 36 из этих индивидуумов получали FPA008 и 12 получали плацебо. FPA008 являлся хорошо переносимым здоровыми добровольцами до 3 мг/кг двойных доз. Наиболее распространенными видами токсичности, связанной с лечением FPA008, являлись зуд, отек век наряду с отеком лица, усталость и головная боль. Явления относились к 1 или 2 степени и являлись самокупирующимися. При 10 мг/кг все 6 активных индивидуумов испытывали умеренный (2 степени) отек век или отечность лица, некоторые сопровождаемые отеком кистей рук и ступней, расплывчатым зрением и увеличением массы. Явления продолжались до 3 месяцев и совпадали с пролонгированным воздействием РК на этом уровне дозирования. Ни одно из неблагоприятных явлений не соответствовало определениям протокола для видов токсичности, ограничивающей дозу.

Зависящие от дозы повышения СК до 6,8 раз выше верхней границы нормы и лактатдегидрогеназы (LDH) до 2,2 раз выше верхней границы нормы отмечали для 1 мг/кг и выше; повышение AST до 2,1 раз выше верхней границы нормы происходило для 3 мг/кг и выше и происходило у большего процента добровольцев при увеличении дозы; и умеренное повышение ALT до 1,2 раз выше верхней границы нормы происходило при 10 мг/кг у 1 индивидуума. Пиковые величины наблюдали на 2-8 неделях после введения лекарственного средства, как правило, с нормализацией к 12 неделям. Эти повышения не являлись связанными с клиническими признаками/симптомами или отклонениями от нормы общего билирубина, изоферментов СК или тропонина. Они являлись обратимыми, и полагали, что они вызваны обусловленным FPA008 ингибированием клеток Купфера, обеспечивающих их клиренс (Radi, 2011), и считают, что они являются фармакологическим эффектом ингибирования CSF1R, а не отражают повреждение ткани.

Профиль неблагоприятных явлений, наблюдаемый в этом исследовании, является относительно аналогичным тому, что сообщали для других соединений, направленно воздействующих на путь CSF1R (Cassier, 2014; Tap, 2014).

Для FPA008 демонстрировали насыщаемый мишень-опосредованный клиренс в тестируемом диапазоне доз. Характеристики РК, наблюдаемые у здоровых добровольцев, подтверждали дозирование FPA008 один раз каждые 2 недели или менее часто для поддержания желаемого воздействия лекарственного средства. Наблюдали снижение CD16⁺ моноцитов, снижение биомаркеров ремоделирования кост-

ной ткани (CTx, TRAP5b) и дозозависимое увеличение концентраций CSF1 и IL34 в сыворотке.

1.4. Оценка риск-польза

Безопасность, PK и PD FPA008 у здоровых добровольцев, как правило, теоретически рассчитывали на основании неклинических токсикологических исследований FPA008. Более подробное описание токсикологических исследований приведено в IB.

В неклинических токсикологических исследованиях FPA008 являлся хорошо переносимым у животных в высоких дозах до 100 мг/кг для доз раз в неделю в течение 13 недель. Эффекты PD (CSF1 и CD16⁺ моноциты) происходит на уровнях воздействия лекарственного средства намного ниже, уровней, ассоциированных с неблагоприятными явлениями или лабораторными данными, отклоняющимися от нормы.

На примере моделей на мышах для оценки потенциального риска фармакологически опосредованной токсичности, ассоциированной с прерыванием сигнального каскада CSF1 и IL34, было продемонстрировано, что делеция CSF1, IL34 или CSF1R не является летальной. У мышей с недостаточностью CSF1 демонстрируют потерю остеокластов кости и выявляют дефицит определенных миелоидных клеток при рождении (Yoshida, 1990); мышцы с недостаточностью IL34 не содержат клетки Лангерганса в эпидерме и микроглии в некоторых областях головного мозга (Wang, 2012; Greter, 2012), и у мышей с недостаточностью CSF1R выявляли остеопороз и недостаточность клеток Лангерганса и микроглии (Hamilton, 2013).

Связывание FPA008 с CSF1R не оказывает агонистического эффекта, как демонстрировали экспериментами, проводимыми в FivePrime (подробное описание приведено в IB). Кроме того, FPA008 представляет собой антитело IgG4, и тестирование *in vitro* подтверждало, что оно не обладает антителозависимой клеточной цитотоксичностью (ADCC) или обусловленной комплементом цитотоксической (CDC) активностью.

Хотя PVNS лечат локальным вмешательством у большей части пациентов, у некоторых пациентов при обследовании выявляют, или они страдают хроническим или рецидивирующим заболеванием, которое плохо поддается лечению хирургической операцией или другими доступными видами терапии. Иматиниб является эффективным у небольшой части пациентов, но характеризуется некоторыми видами токсичности по отношению к мишени и побочными видами токсичности, которые ограничивают его применимость. Предварительные сообщения о специфических ингибиторах CSF1R позволяют предположить, что FPA008 может являться эффективным лечением для нехирургического PVNS, который может являться истощающим заболеванием.

2. Задачи и конечные точки исследования

2.1. Первичная задача

Фаза 1: Определение рекомендуемой дозы (RD) FPA008 у пациентов с PVNS/dt-TGCT

Фаза 2: Оценка частоты объективного ответа (ORR=CR+PR) FPA008 у пациентов с PVNS/dt-TGCT

2.2. Вторичные задачи

Характеристика безопасности и переносимости FPA008 у пациентов с PVNS/dt-TGCT

Определение продолжительности ответов у реагирующих на лечение пациентов

Оценка фармакокинетики FPA008 у пациентов с PVNS/dt-TGCT

2.3. Поисковая задача

Оценка фармакодинамики FPA008, как измеряют по изменениям уровней CSF1, IL34, TRAP5b, CTx в сыворотке и субпопуляции CD14⁺/CD16⁺ моноцитов в цельной крови

Оценка синовиальных биопсий иммуногистохимией (ИHC) на маркеры CSF1, CSF1R и CD68 у отобранных пациентов

Оценка синовиальной жидкости на концентрацию FPA008 и изменения насыщенности клетками у отобранных пациентов

Оценка функциональных исходов, как измеряют по шкале Огилви-Харрис, разработанной конкретно для PVNS, и по шкале EQ-5D-5L

2.4. Первичные конечные точки исследования

Фаза 1: Частота неблагоприятных явлений (AE) степени 3 и степени 4 и клинические лабораторные отклонения от нормы, определяемых как виды токсичности, ограничивающей дозу (DLT)

Фаза 2: Частота подтвержденных объективных ответов по RECIST 1.1

2.5. Вторичные конечные точки

Параметры PK

Частота AE, клинические лабораторные отклонения от нормы и отклонения от нормы ЭКГ

Продолжительность ответа по RECIST 1.1

2.6. Исследуемые конечные точки

Параметры PD

Симптомы и функциональные исходы, как измеряют по шкале Огилви-Харриса, разработанной конкретно для PVNS, и по шкале EQ-5D-5L

3. Общий дизайн и план исследования

3.1. Обзор

Исследование представляет собой исследование 1/2 фазы. Фаза 1 представляет собой открытое ис-

следование безопасности, переносимости РК и PD увеличения дозы FPA008. Пациентов включают в 1 фазу или 2 фазу исследования, но не в обе.

Пациенты, включенные в исследование, получают лечение циклами продолжительностью 28 суток. Каждый цикл состоит из 2 доз: на сутки 1 и сутки 15.

3.1.1. Период скрининга

Все скрининговые оценки должны быть завершены и рассматриваться исследователем и медицинским наблюдателем для подтверждения того, что пациенты соответствуют всем критериям отбора перед первой инфузией FPA008 (приложение 1). Письменное информированное согласие участия в исследовании необходимо получать до проведения каких-либо специальных скрининговых тестов или процедур исследования. Скрининговые оценки проводят за 28 суток до первой дозы FPA008, если не указано иное.

Связанные со способами исследования АЕ, которые возникают после подписания формы информированного согласия и до введения первой дозы FPA008, отмечают в течение этого периода.

3.1.2. Фаза 1 (увеличение дозы)

Увеличение дозы продолжается до тех пор, пока не достигают МТД или максимальной допустимой дозы, где минимально 3 пациента включены в каждую когорту. Ожидаемые уровни дозирования и режимы дозирования являются следующими: уровень дозирования 1: 1 мг/кг 1 раз в 2 недели; уровень дозирования 2: 2 мг/кг 1 раз в 2 недели; уровень дозирования 3: 4 мг/кг 1 раз в 2 недели.

Все решения об увеличении дозы основаны на оценке DLT, общей безопасности и переносимости и проводятся после того, как последний пациент, включаемый в каждую когорту, завершил первый цикл лечения. Решения об увеличении дозы будут согласованы между исследователями и спонсором. Перед началом каждого нового уровня дозирования или повышения существующего уровня дозирования проводят телеконференцию по вопросам безопасности, где исследователи и спонсор просматривают данные пациентов, включая, но, не ограничиваясь ими, демографические данные, дозирование FPA008, сопутствующие лекарственные препараты, гематологию и биохимический анализ сыворотки и АЕ; и обсуждают и документируют соглашение, что увеличение дозы или повышение существующего уровня дозирования считают подходящим. Если спонсор и исследователи совместно соглашаются, что после рассмотрения данных по безопасности и данных фармакокинетики, следует использовать другую схему увеличения дозы, чем описанная схема, это будет разрешено сделать. Рассмотрение данных по безопасности, параметров РК и PD может приводить к решению добавить когорты с альтернативными уровнями дозирования или схемами дозирования (например, более редкое дозирование или с ударной дозой) для получения оптимального воздействия на мишень.

Используют следующий ниже алгоритм для решений об увеличении дозы.

Таблица 1. Рассматриваемые факторы для увеличения дозы

Число пациентов с DLT при данном уровне дозирования	Правило принятия решения об увеличении дозы
0/3	Увеличение происходит до следующей когорты более с высокой дозой
1/3	Включение более трех пациентов в ту же когорту
≥2/3	Прекращение включения. Введение более трех пациентов в уровень дозирования ниже, если ранее было включено только три
1/6	Открытие следующей когорты
≥2/6	Прекращение включения. Введение более 3 пациентов в уровень дозирования ниже или в промежуточный уровень дозирования, если текущий уровень дозирования является на ≥50% выше, чем предшествующий уровень дозирования, таким же образом, как описано выше.

МТД определяют как самую высокую дозу, связанную с DLT менее чем у 33% пациентов, получающих FPA008, вводимый на сутки 1 и 15 в цикле продолжительностью 28 суток. Как правило, это является дозой, рекомендуемой для дальнейшего исследования (RD); однако на основании рассмотрения данных по безопасности и данных РК RD может являться ниже чем МТД. Если МТД не достигают, и самая высокая оцениваемая доза FPA008 хорошо переносится, рассматривают данные для оценки, является ли оправданным дальнейшее увеличение дозы. Протокол можно изменять, если считают, что дополнительное увеличение дозы является подходящим.

Если МТД не достигают во время фазы 1, или последующие циклы лечения в фазе 1 обеспечивают дополнительную информацию по параметрам безопасности, RD можно выбирать на основании общей переносимости, параметров безопасности и РК.

Если пациент не получает 2 дозы и не завершает оценку показателей безопасности и РК в 1 цикле в

виду причин, отличных от токсичности (например, прогрессирование заболевания или отзыв согласия), то в когорту включают дополнительного пациента, таким образом что когорта состоит по меньшей мере из трех пациентов, у которых оценивают переносимость во время 1 цикла. Все такие обсуждения и решения документируются как часть процесса принятия решения об увеличении дозы.

Индивидуальное увеличение дозы выше начальной дозы для каждого пациент не допускается.

Если дозу пациента снижают вследствие неблагоприятного явления, увеличение дозы до исходно предписанной дозы может происходить после разрешения АЕ и после обсуждения со спонсором и одобрения спонсором. Повторное появление АЕ более чем 2 степени приводит к постоянному снижению дозы без возможности повторного повышения.

При завершении 1 цикла (периода оценки безопасности и РК) пациенты 1 фазы могут участвовать в расширенном периоде лечения, который начинается на сутки 1 2 цикла. FPA008 вводят каждые 2 недели в циклах продолжительностью 4 недели в течение 24 недель или до прогрессирования заболевания (если до 24 недель), неприемлемой токсичности, решения пациента или врача досрочно прекратить лечение, гибели или прекращения исследования спонсором при отсутствии ограничений на доступность лекарственного средства или других причин, которые могут препятствовать спонсору предоставлять FPA008.

3.1.3. Фаза 2

Включение во 2 фазу начинают, когда идентифицировали RD CRC на основании общей безопасности, переносимости, объективного ответа, РК, PD и оценок эффективного воздействия, экстраполируемого из неклинических данных. Ожидают, что RD составляет ≤ 4 мг/кг. Однако возможно, что пациенты с PVNS/dt-TGCT могут мет другое воздействие лекарственного средства относительно здоровых добровольцев. Если увеличение дозы продолжается выше 4 мг/кг, RD может является MTD или может не являться ею, если MTD определяют в 1 фазе. Например, если MTD не достигают или если воздействие при MTD является гораздо выше чем уровень, который как полагают, является необходимым для эффективности, или если последующие циклы лечения предоставляют дополнительную информацию по параметрам безопасности, то RD может является другой, хотя не большей дозой, чем MTD.

Планируют продолжить лечение каждые 2 недели 24 недель (не более 12 доз) или до прогрессирования заболевания.

Если пациент, по-видимому, имеет стабильные или улучшенные симптомы при стабильном измеряемом заболевании или лучше посредством MPT, но испытывает непереносимые или 3 степень или выше неблагоприятные явления, можно допускать снижение дозы на 25-50% с согласия спонсора.

3.2. Способы

Пациенты проходят оценки безопасности (DLT и другие АЕ, показатели жизненно важных функций, ЭКГ, клинические лабораторные исследования), определение функционального статуса (PS) ECOG и медицинские осмотры (приложение 1). Кроме того, собирают образцы крови для анализов РК и PD у всех пациентов (приложение 2).

MPT пораженных суставов проводят при скрининге через 4, 8 и 16 недель после начала лечения. MPT также необходимо проводить на 30 сутки (± 7 суток) и 90 сутки (± 7 суток) визитов последующего наблюдения после окончания лечения, в случае если не проводили ужу в предшествующие 6 недель, или если ранее определяли прогрессирование опухоли. Пациенты, у которых не отмечают прогрессирование, и которые входят в период длительного последующего наблюдения должны проходить MPT каждые 14 (± 2) недель, в случае прогрессирования пациент получает локальную терапию (например, резекцию, облучение), или начинают новую системную терапию продолжительностью до 52 недели после C1D1. Ответ по MPT оценивают с использованием RECIST 1.1 и TVS на основании независимой центральной радиологической экспертизы.

Клиническая оценка клинических исходов (функция, симптомы) проводят каждые 4 недели после первого введения исследуемого лекарственного средства.

Показатели безопасности оценивают мониторингом АЕ и изменений при медицинских осмотрах, массы, показателей жизненно важных функций, показателей ЭКГ в 12-ти отведениях и лабораторных измерений. Оценку АЕ проводят согласно руководствам, предоставленным the National Cancer Institute (NCI) - Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.03. Образцы крови также собирают в запланированные моменты времени (приложение 2) во время исследования для определения концентрации лекарственного средства в сыворотке и антител против лекарственного средства (ADA) (т.е. образование антител против FPA008).

У пациентов, у которых доступны архивные образцы опухолевой ткани, и которые подписали форму информированного согласия на необязательное исследование, ткань оценивают на транслокацию гена CSF1, если ранее не проводили (приложение 1). Кроме того, определяют маркеры CSF1 и CSF1R, и CD68.

Для пациентов, которые подписывают соответствующую форму информированного согласия на необязательное исследование, резекции опухолевой ткани на исходном уровне ($\geq 0,5$ см до ≤ 2 см) и синовиальную жидкость (при возможности) получают от пациентов до начала лечения FPA008 и после соответствия критериям включения. Образец ткани на исходном уровне осматривает патоморфолог для опреде-

ления, можно ли проводить оценку ткани. Если получаемый при скрининге образец ткани можно оценивать, проводят последующую биопсию до 2 цикла, сутки 1 введения FPA008 (приложение 1).

Пациенты, включаемые в 1 фазу или 2 фазу исследования, могут продолжать лечение FPA008 циклами продолжительностью 28 суток до 24 недель или до прогрессирования заболевания, непереносимой токсичности, решения пациента или врача досрочно прекратить исследование или завершения исследования спонсором. Реагирующие на лечение пациенты, которые досрочно прекращают лечение, но при этом все еще реагируют на лечение (CR, PR или SD), должны пройти проверки последующего наблюдения с интервалами 14 (± 2) недель во время длительного периода последующего наблюдения для определения продолжительности ответа, если не начинают другую терапию для лечения PVNS/dt-TGCT, или если согласие отозвано.

Все пациенты должны возвращаться в больницу для трех визиты последующего наблюдения после завершения лечения независимо от того, исключали ли пациента или его исключают во время запланированного визита или в середине цикла.

АЕ оценивают от момента времени введения первой дозы FPA008 до 90 суток (± 7 суток) после последней дозы FPA008 (см. раздел 6.2.1.1). Все серьезные неблагоприятные явления (SAE) регистрируют после подписания формы информированного согласия до 90 суток (± 7 суток) после последней дозы (см. раздел 6.2.1.1).

3.3. Обоснование дизайна исследования

Компонентом 1 фазы этого исследования является увеличение дозы, открытое исследование для оценки безопасности, PK, PD и предварительной эффективности FPA008 у пациентов с PVNS/dt-TGCT. Дизайн увеличения дозы 3+3 является стандартным для испытаний начальной стадии новых видов противораковых видов лечения.

Компонентом 2 фазы является одностадийное испытание, спроектированное для оценки частоты объективного ответа с точностью приблизительно 20% при условии, что частота ответа является аналогичной частоте ответа, опубликованной для PLX3397 и RG.7155, других эффективных ингибиторов пути передачи сигнала CSF1R. Компонент 2 фазы также позволяет проводить более тщательное исследование безопасности, PK и биологического действия FPA008 в целевой популяции для будущих испытаний.

4. Критерии включения и исключения из исследования

4.1. Планируемое число пациентов и исследовательские центры

Фаза 1: Включают приблизительно 12-15 пациентов с PVNS/dt-TGCT. Включение в 1 фазу продолжают до тех пор, пока не достигают MTD, или до тех пор, пока не определяют RD для 2 фазы.

Фаза 2: Включают приблизительно 30 пациентов с PVNS/dt-TGCT. Исследование проводят приблизительно в 12 исследовательских центрах в Северной Америке, Европе и Азии.

4.2. Критерии включения для участия в исследовании

Пациенты, включаемые в фазу 1 или 2, должны соответствовать всем следующим ниже критериям включения:

1. Понимание и подписание одобренного экспертным советом организации/независимым этическим комитетом формы информированного согласия до любой связанной с исследованием оценки.

2. Возраст ≥ 18 лет.

3. Гистологически подтвержденный диагноз неоперабельного PVNS/dt-TGCT или возможно резектабельной опухоли, которая приводит к неприемлемой функциональной потере или заболеваемости, как определяет квалифицированный хирург или междисциплинарная онкологическая комиссия (должен быть документально подтвержден в CRF во время скрининга)

4. Измеряемый PVNS/dt-TGCT посредством RECIST 1.1 на MPT

5. Общее состояние по шкале ECOG ≤ 1

6. Готовность и способность выполнять все исследовательские процедуры

7. У живущих половой жизнью пациентов (т.е. женщин детородного возраста, которые не испытывали менопаузу, как определяют по 12 последовательным месяцам аменореи или проходили процедуру постоянной стерилизации, и мужчин, которые не проходили процедуру постоянной стерилизации), готовность использовать 2 эффективных способа контрацепции, один из которых должен являться физическим барьерным способом (презерватив, противозачаточный резиновый колпачок или цервикальный колпачок/колпачок на свод влагалища) до 6 месяцев после последней дозы FPA008. Другие эффективные формы контрацепции представляют собой постоянную стерилизацию (гистерэктомия и/или двустороннюю овариэктомию или двустороннюю перевязку маточных труб с проведением хирургической операции, или вазэктомия) по меньшей мере за 6 месяцев до скрининга Screening. FSH для женщин в возрасте < 55 лет должен составлять > 40 . Женщины детородного возраста пациенты должны получать стабильную терапию посредством пероральной контрацепции или размещать внутриматочное устройство или имплантат по меньшей мере за 90 суток до исследования, или воздерживаться от половых контактов как образа жизни.

Отказы от этих критериев включения не допускаются.

4.3. Критерии исключения участия в исследовании

Включение пациентов в фазу 1 или 2 исключается, если примени любой из следующих ниже критериев:

1. Предшествующая терапия антителом против CSF1R.
 2. Предшествующая терапия PLX3397, если не досрочно прекращена вследствие непереносимости (т.е. отсутствие прогрессирования на предшествующий ингибитор киназы); предшествующая терапия иматинибом или нилотинибом является допустимой.
 3. Тесты СК и функции печени (включая ALT, AST и общий билирубин) вне диапазона показателей нормы местной лаборатории при скрининге.
 4. Несоответствующая функция органа или костного мозга, определяемая как гемоглобин <10 г/дл, абсолютное число нейтрофилов $<1,5 \times 10^9$ /л, число тромбоцитов $<100 \times 10^9$ /л, креатинин в сыворотке $>1,5 \times$ ULN или рассчитываемый клиренс креатинина <30 мл/мин.
 5. Любая хирургическая операция на пораженном суставе за 12 недель до первого введения исследуемой дозы (за исключением биопсии синовиальной оболочки в исходный период в случае ее проведения).
 6. Текущие или присутствующие в анамнезе клинически значимые мышечные нарушения (например, миозит), недавняя не прошедшая травма мышц или любое состояние, которое, как известно, повышает уровни СК в сыворотке.
 7. Случаи в анамнезе застойной сердечной недостаточности или инфаркта миокарда за <1 год до первого введения исследуемой дозы.
 8. Сниженная сердечная функция с NYHA >2 класса.
 9. Неконтролируемое или значительное нарушение функции сердца, такое как нестабильная стенокардия.
 10. Значительные отклонения от показателей нормы на ЭКГ при скрининге. QTcF >450 мс для мужчин или >470 мс для женщин при скрининге.
 11. Противопоказания к MPT и использованию внутривенных контрастных средств на основе гадолиния.
 12. Случаи в анамнезе тяжелых аллергий, анафилактической или другой, связанной с инфузией реакцией на получаемое ранее биологическое средство.
 13. Лечение любой противораковой терапией или участие в другом терапевтическом клиническом исследовании с экспериментальными лекарственными средствами ≤ 28 суток до первой дозы FPA008.
 14. Известные случаи ADA в анамнезе на получаемые ранее биологические средства.
 15. Известные случаи в анамнезе чувствительности к Tween 20 (полисорбат 20).
 16. Регулярное употребление непастеризованного молока или известный значительный риск воздействия условно-патогенным внутриклеточным инфекциям, таким как listeria, или другим таким патогенам.
 17. Получение любой вакцины за 28 суток до первых суток лечения. Эффект FPA008 при развитии реакции на иммунологическую вакцину не известен. Можно проводить вакцинацию против гриппа или другие вакцинации во время исследования, но влияние FPA008 на безопасность и эффективность вакцинации неизвестно.
 18. Текущая неразрешенная инфекция или случаи в анамнезе хронической активной клинически значимой инфекции (вирусной [например, HBV, HCV], бактериальной, грибковой или другой), которая по мнению исследователя подвергнет пациента риску в результате воздействия ингибитора CSF1R.
 19. Известный положительный тест на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ).
 20. Активная форма ТВ.
 21. Положительный тест на скрытую форму ТВ при скрининге (квантифероновый тест).
 22. Случай в анамнезе предшествующего злокачественного новообразования, за исключением: вылеченной, не являющейся меланомой злокачественного новообразования кожи; рака шейки матки in situ; солидной опухоли, вылеченной более 2 лет назад без признаков рецидива.
 23. Отсутствие доступа к периферическим венам или любое состояние, которое препятствует введению лекарственного средства или сбору исследуемых образцов.
 24. Любое неконтролируемое медицинское состояние или психическое расстройство, которое по мнению исследователя будет предоставлять риск для безопасности пациента или препятствовать участию в исследовании или интерпретации индивидуальных результатов пациента.
 25. Неспособность проводить и/или соблюдать условия исследования и последующих процедур. Отказы от этих критериев исключения не допускаются.
- 4.4. Досрочное завершение исследования пациентом и замена пациента
- Пациент имеет право прекратить лечение или досрочно завершить исследование в любой момент времени. Пациенты могут продолжать повторный циклы (до 6 циклов) лечения FPA008 до тех пор, пока по меньшей мере один следующих ниже критериев соблюдается:
- отзыв согласия по запросу пациента или по запросу его законного полномочного представителя;

прогрессирование основного заболевания пациента;
любое событие, которое создаст неприемлемый риск безопасности пациента;
интеркуррентное заболевание, которое повлияет на оценки клинического статуса в значительной степени и требует прекращения терапии;

положительный тест на беременность в любой момент времени во время исследования;
по конкретному запросу спонсора или его полномочного представителя (например, если исследование прекращают по причинам, связанным с вопросами безопасности пациента).

Данные и причину прекращения приема FPA008 документируют, и исследователь должен прилагать все усилия для проведения визитов последующего наблюдения после завершения лечения. За показателями безопасности у пациентов наблюдают в течение 90 суток (± 7 суток) после последней дозы FPA008; за пациентами с продолжающимися SAE наблюдают до их разрешения или стабилизации.

Данные пациентов, которые досрочно прекратили лечение, остаются частью базы данных исследования.

4.5. Идентификация и включение пациентов

Пациенты должны быть способны предоставить письменное информированное согласие и советовать всем критериям включения и не соответствовать критериям исключения. Никакие отказы от критериев включения или исключения не допускаются исследователем и спонсором или его назначенным лицом для любого пациента, включенного в исследование. Перед включением пациента все критерии отбора должны быть удовлетворены. Пациентов, которые соответствуют требованиям фазы 1 исследования, включают в первую доступную когорту. Во 2 фазе в когорту включают приблизительно 30 пациентов. Всего в исследование включают приблизительно 42-45 пациентов.

Исследователь может проводить повторные квалификационные лабораторные тесты и измерение показателей жизнедеятельности/ЭКГ перед включением, если несоответствующий результат считают ошибкой или актуальный результат с большой вероятностью будет соответствовать критериям включения при повторном тестировании.

5. Исследуемое лекарственное средство

5.1. Лекарственный продукт FPA008

Экспериментальный лекарственный продукт в этом исследовании представляет собой FPA008. Спонсор (или уполномоченный представитель) предоставляет в исследовательские центры экспериментальную поставку FPA008, и подготовленный медицинский работник вводит его пациентам в клиническом исследовании.

Краткое описание лекарственного продукта FPA008 приведено ниже.

Состав: лекарственное вещество FPA008 состоит из 20 мг/мл FPA008 в буфере с pH 6,3, содержащем 20 mM L-гистидина, 142 mM L-аргинина и 0,01% полисорбата 20.

Как поставляется: лекарственный продукт FPA008 поставляют для в/в введения в виде стерильного, водного, бесцветного апиrogenного раствора в 5 мл стеклянных флаконах 1 типа ISO6R, оснащенных бутылкаучуковыми пробками и откидными алюминиевыми крышками. Каждый флакон содержит минимально 5 мл 20 мг/мл раствора FPA008 (приблизительно 100 мг на флакон).

Условия хранения: 2-8°C (36-46°F).

На флаконы и картонную тару FPA008 наносят маркировку в соответствии с местными нормативами.

5.2. Введение

В этом исследовании дозу FPA008 вводят в пересчете на массу пациентов.

Фармацевт-исследователь (или другой ответственный персонал) подготавливает раствор для введения. После подсчета числа флаконов на основании массы пациента исследование лекарственный продукт разбавляют приблизительно в 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Подготовленный FPA008 необходимо вводить ≤ 6 часов после получения (температура окружающей среды). Набор для в/в введение инфузии FPA008 должен содержать 0,22 мкм встроенный фильтр или 0,22 мкм шприц-фильтр. FPA008 вводят под медицинским наблюдением в/в инфузией в течение приблизительно 30 мин чрез периферическую вену или центральный венозный катетер.

Если пациент испытывает связанные с инфузией реакции до завершения инфузии, инфузию необходимо прекращать, и пациенту следует быстро оказать медицинскую помощь в соответствии с признаками и симптомами и местным клиническим протоколом. Инфузию необходимо повторно начинать при более низкой скорости, если все признаки и симптомы прошли. Если признаки и симптомы не проходят, инфузия не следует повторно начинать. Пациент должен находиться под внимательным наблюдением в течение по меньшей мере 1 ч после конца инфузии исследуемого лекарственного средства.

Все флаконы предназначены только для одноразового использования. Инструкции по получению и введению исследуемого лекарственного средства предоставлены в фармацевтическом руководстве.

5.3. Начальная доза и модификации дозы

Начальный уровень дозирования FPA008 и последующие увеличения дозы между когортами в фазе 1 описаны в разделе 3.1.2. Дозу FPA008 в фазе 2 определяют оценкой данных из фазы 1 исследования.

5.3.1. Увеличение дозы FPA008 между когортами

Увеличение дозы до следующей когорты начинают только после того, как когорта предшествующей дозы завершила период DLT. Двадцать восемь суток (период DLT) данных о безопасности должны являться доступным по меньшей мере для 3 пациентов, у которых оценивают параметры безопасности, до возможного решения о повышении дозы CRC в соответствии с уставом CRC. В случае если у пациента в когорте отсутствуют соответствующие данные по безопасности (например, вследствие досрочного прекращения исследования или плохого соблюдения протокола), в когорту вводят дополнительного пациента.

Увеличение дозы в каждой последующей когорте дозы проводят поэтапно. Вся важная информация по безопасности для первой когорты или когорты предшествующей дозы рассматривается CRC.

Планируют, что увеличение дозы продолжают до тех пор, пока не появляется ограничивающая дозу токсичность у 2 или более пациентов в когорте. Решение прекращать увеличение дозы принимают совместно спонсор и исследователь(и) на основании достижения MTD или уровня дозирования, для которого демонстрируют соответствующий фармакодинамический эффект.

В когорту 1 исходно включали 3 пациента при начальной дозе 1 мг/кг FPA008, вводимой инфузией. Частота появления DLT (раздел 5.3.3) определяет, будут ли повышать дозу в последующих когортах.

Правила принятия решения об увеличении дозы обобщены в табл. 2.

Таблица 2. Критерии принятия решения для увеличения дозы

Число пациентов с DLT	Действие
0/3	Открытие следующей когорты
1/3	Включение еще 3 в ту же когорту
≥2/3	Прекращение включения. Введение еще 3 пациентов на уровне дозирования ниже, если только 3 ранее включали
1/6	Открытие следующей когорты
≥2/6	Прекращение включения. Введение еще 3 пациентов на уровне дозирования ниже или на промежуточный уровень дозирования, если текущий уровень дозирования является на ≥50% выше, чем предшествующий уровень дозирования.

5.3.1.1. Максимальная переносимая доза

Отбор RD будет основан на данных клинического ответа, а также профилях PK и PD. Спонсор и исследователи могут решать прекратить увеличение дозы до достижения самой высокой планируемой дозы 4 мг/кг или, возможно, повышать выше (>4 мг/кг) или остановиться на промежуточной (3 мг/кг) дозе, если параметры безопасности, данные PK и PD подтверждают повышение других уровней дозирования.

Повышение до MTD не предусматривается, однако может происходить. В этом случае MTD определяют как наивысшую дозу, ассоциированную с DLT в цикле 1 у менее 33% пациентов, получавших FPA008, вводимый на сутки 1 и сутки 15 планируемого цикла продолжительностью 28 суток.

Если MTD не достигают во время фазы 1, или последующие циклы лечения в фазе 1 предоставляют дополнительную информацию касательно параметров безопасности, RD можно выбирать в зависимости от общей переносимости, PK и оценивать эффективные воздействия, экстраполированные из текущих клинических оценок.

5.3.1.2. Токсичность при более низком уровне дозирования

Если неожиданно обнаруживают, что первый уровень дозирования 1 мг/кг превышает MTD, то решения о том, как продолжать будут основаны на данных о безопасности, переносимости и PK и будут согласованы между исследователями и спонсором.

Более низкий уровень дозирования можно выбирать как следующую когорту.

5.3.2. Увеличение дозы в когорте

Увеличение дозы у одного пациента выше начальной дозы не допускается. Если дозу пациента снижают вследствие АЕ, увеличение дозы исходно предписанной дозы может происходить после разрешения АЕ и после обсуждения и одобрения спонсором. Повторное появление АЕ более чем 2 степени приведет к постоянному снижению дозы без повторного повышения.

5.3.3. Ограничивающая дозу токсичность

DLT определяют как любое из следующих ниже явлений, которые происходят во время 1 цикла лечения и оцениваются исследователем с согласия CRC, как связанные с FPA008. При необходимости явления классифицируют в соответствии с NCI CTCAE (версия 4.03).

Любое связанное явление со степенью ≥3 за исключением следующих ниже:

Для повышений ALT, AST или CK, не связанных с отклонениями от клинических и лабораторных показателей нормы, применяют следующие ниже определения DLT:

связанное с CK DLT: CK >10x верхней границы нормы (ULN),

связанное с ALT или AST DLT:

ALT или AST $>8 \times \text{ULN}$

ALT или AST $>3 \times \text{ULN}$ и

связанный общий билирубин $>2 \times \text{ULN}$

Пациентов фазы 1, которые испытывают DLT во время периода оценки DLT (1 цикла), удаляют из исследуемого лечения. От пациентов, испытывающих токсичность в циклах после цикла 1, которую рассматривают как ограничивающую дозу во время периода оценки DLT, не требуется прекращение участия в исследовании.

5.3.4. Критерии модификации дозы

Снижения дозы могут допускаться для пациентов, проходящих пролонгированное лечение после периода DLT в фазе 1, или для любого пациента в фазе 2 в соответствии со следующими ниже рекомендациями. Если исследователь рассматривает снижения дозы или перерывы, которые не соответствуют этим руководствам, то для них необходимо обсуждение со спонсором и его одобрение.

Пациенты могут пропускать до 2 последовательных доз (до 6 недель между дозами) вследствие неблагоприятных или других явлений и могут возобновлять прием исследуемого лекарственного средства, если явление возвращается к исходному уровню или $\leq$ степени 1 с перерывом в лечении продолжительностью 6 недель. Пропуск дополнительных доз более 6 недель вследствие неблагоприятных явлений потребует досрочное завершение исследования для пациента, за исключением тех случаев, когда спонсор допускает обратное. Пациенты могут пропускать дозы во время участия в исследовании, включая пропущенные дозы вследствие запланированных вакцинаций или других личных причин по мере необходимости, но не более чем 2 дозы последовательно.

Инфузию FPA008 на сутки 1 цикла 2 можно вводить только после окончания окна DLT продолжительностью 28 суток. Все последующие инфузии можно вводить с окном ± 3 сутки. Пациентам не следует принимать 2 дозы FPA008 на протяжении 7 суток. Первая доза каждого цикла считается сутками 1 каждого цикла, циклы повторяют каждые 28 суток, если нет перерыва в лечении. Пациенты могут делать перерыв в лечении от суток 1 последующего цикла при условии, что лечение суток 1 происходит в течение 6 недель последнего лечения.

Если у пациента наблюдают повышение CK $>5 \times \text{ULN}$, но $<10 \times \text{ULN}$, следующее планируемое исследуемое лечение можно откладывать максимально до 28 суток от последней вводимой дозы лечения на основании оценки исследователя сопровождающих признаков, симптомов и дополнительных результатов лабораторных исследований (табл. 3).

В случае повышений ALT или AST:

В любой момент времени, если повышение ALT или AST составляет $>3 \times \text{ULN}$ и сопровождается повышением общего билирубина $>2 \times \text{ULN}$, следует приостановить прием FPA008, и пациента следует исключать в последующий период наблюдения для оценки безопасности.

Если ALT или AST повышаются $>3 \times \text{ULN}$, но $<5 \times \text{ULN}$ без билирубина $>2 \times \text{ULN}$, следует повторить тест при следующем запланированном визите, и если ALT или AST являются устойчиво высокими, но все еще $<5 \times \text{ULN}$, дозу можно отсрочивать максимально до 28 суток. Минимальный интервал между 2 последовательными дозами не может быть меньше 7 суток.

Если у пациента наблюдают повышение ALT или AST $>5 \times \text{ULN}$, но $<8 \times \text{ULN}$, следующее запланированное исследуемое лечение можно отсрочивать максимально до 28 суток от последней вводимой дозы лечения на основании оценки исследователя сопровождающих признаков, симптомов и дополнительных результатов лабораторных исследований.

Если пациент испытывает неблагоприятное явление ALT или AST 3 степени или выше, связанное с исследуемым лечением, или повышение ALT или AST $>8 \times \text{ULN}$ независимо от атрибуции, следует прекратить вводить исследуемое лекарственное средство, и пациенту следует досрочно прекратить исследуемое лечение. Досрочное прекращение исследуемого лечения также может происходить у пациентов с повышениями ALT или AST $>3 \times \text{ULN}$, сопровождающимися повышением общего билирубина $>2 \times \text{ULN}$.

В случае повышений CK:

Лечение следует досрочно прекращать для повышения CK $>10 \times \text{ULN}$.

Таблица 3. Руководства по отсрочке введения дозы и модификациям дозы для связанных с исследуемым лекарственным средством явлений, отличных от ALT, AST и СК

Степень токсичности	Доза FPA008	Режим дозирования
1	Продолжают 100% дозы	Не требуется отсрочка или пропуск дозы
2	Продолжают 100% дозы	Не требуется отсрочка или пропуск дозы
3	Фаза 1: можно продолжать на следующем более низком оцениваемом уровне дозирования (например, если АЕ 3 степени происходят при 2 мг/кг, пациент может продолжать	Допускают до 2 пропущенных доз без подтверждения продолжения спонсором
Степень токсичности	Доза FPA008	Режим дозирования
	при 1 мг/кг) после восстановления до исходного уровня или 1 степени; если при самом маленьком оцениваемом уровне дозирования (т.е., 1 мг/кг), использовать руководство по модификации дозы фазы 2. Фаза 2: продолжают 75% от начальной дозы после восстановления до исходного уровня или 1 степени.	
4	Фаза 1: можно продолжать на следующем более низком оцениваемом уровне дозирования (например, если АЕ 3 степени происходят при 2 мг/кг, пациент может продолжать при 1 мг/кг) после восстановления до исходного уровня или 1 степени; если при самом низком оцениваемом уровне дозирования, используют фазу 2. Фаза 2: продолжают при 50-75% от начальной дозы после восстановления до исходного уровня или 1 степени.	Допускают до 2 пропущенных доз без подтверждения продолжения спонсором

Note: Табл. 3 применяют к неблагоприятным явлениям, отличным от указанных выше правил ALT, AST и СК.

Если дозу пациента понижают вследствие неблагоприятного явления, увеличение дозы до исходной предписанной дозы может происходить после разрешения АЕ и после обсуждения со спонсором и его одобрения. Повторное появление АЕ более чем 2 степени приведет к постоянному снижению дозы без повторного повышения.

5.3.5. Временное прекращение дозирования по время инфузии исследуемого лекарственного средства

Инфузию FPA008 необходимо прекращать, если во время инфузии возникает любое АЕ ≥ 3 степени. Если у пациента во время инфузии возникает bronchospasm или одышка, инфузию следует прекратить.

Кроме того, на усмотрение исследователя скорость инфузии можно восстанавливать или останавливать, если во время инфузии возникает более тяжелое АЕ (1 или 2 степени). Если АЕ 3 степени или менее тяжелой разрешаются в течение 6 часов, инфузию можно восстанавливать с половиной предшествующей скорости. Если то же АЕ возникает вновь с той же степенью тяжести в любой момент времени во время восстановленной инфузии, инфузию следует прекратить, и не проводят дальнейшее дозирование исследуемого лекарственного средства без консультации со спонсором (или уполномоченным представителем).

Если пациент испытывает связанную с инфузией реакцию, следует проводить мониторинг показателей жизненно важных функций пациента (температура, артериальное давление, пульс и частота дыха-

ния) во время инфузии, а также каждые 30 мин после инфузии как минимум в течение 1 ч и до разрешения связанной с инфузией реакции.

Системные реакции гиперчувствительности следует разрешать под непосредственным наблюдением врача и в соответствии с протоколами лечения фактически в исследовательском центре. Однако при отсутствии такого протокола следует использовать стандартизированный протокол лечения, предоставленный в приложении 6.

5.4. Слепой режим и раскрытие данных

Слепой режим и раскрытие данных не применяются, т.к. это открытое исследование.

5.5. Учет лекарственного средства

Исследователь или соответствующий квалифицированный персонал является ответственным за поддержание точных записей учета исследуемого лекарственного средства на всем протяжении исследования.

Исследователь ответственен за возврат всех неиспользованных лекарственных средств спонсору (или уполномоченному представителю), и следует убедиться, что оставшиеся партии не находятся в распоряжении исследователя.

Исследовательскому центру позволяют уничтожить использованные или частично использованные флаконы исследуемого лекарственного средства в соответствии с политикой центра после того, как получают подтверждение спонсора (или уполномоченного представителя) этой документально подтвержденной процедуры уничтожения. Точные записи всех исследуемых лекарственных средств, получаемых, раздаваемых, возвращаемых и уничтожаемых исследовательским центром, следует сверять и регистрировать с использованием журнала инвентаризации лекарственных средств во время и после завершения исследования.

5.6. Соответствие исследуемого продукта

Только квалифицированный обученный персонал центра может вводить FPA008. Аптечный персонал, прошедший обучение по требованиям к исследованию, проводит мониторинг за соблюдением распределения в группы лечения. Обученный медицинский персонал FPA008 вводят инфузией в течение приблизительно 30 мин через периферическую вену или центральный венозный катетер. Записи о вводимом лекарственном препарате (дату, время начала и остановки и дозу, вводимую относительно времени получения) записывают в электронную индивидуальную регистрационную карту пациента (eCRF).

5.7. Сопутствующие лекарственный препарат и лечение

Все сопутствующие лекарственные препараты, включая средства растительного происхождения и другие нетрадиционные средства, подлежат регистрации в eCRF. Регистрируют следующие ниже параметры: непатентованное наименование, путь введения, дату начала ведения, дату окончания, дозирование, частоту и показание. Любые изменения в дозах или схеме лечения сопутствующего лекарственного препарата также должны быть зарегистрированы в eCRF.

При скрининге пациентов спрашивают, какие лекарственные препараты они принимали в течение предшествующих 28 суток. В каждый последующий визит исследования пациентов спрашивают о любых изменениях лекарственных препаратов с момента прошлого визита.

На всем протяжении исследования исследователи могут назначать любые сопутствующие лекарственные препараты или виды лечения, которые считают необходимыми для обеспечения соответствующей поддерживающей терапии, за исключением следующих пунктов:

другие экспериментальные лекарственные средства или устройства;

другой системный лекарственный препарат для лечения PVNS, такой как иматиниб или nilотиниб; длительный прием кортикостероидов каждые сутки ≥ 10 мг/кг преднизона (или эквивалента).

Если пациент использует запрещенное лекарственное средство или переносит резекцию опухоли, следует проконсультироваться со спонсором для решения вопроса, следует ли исключать пациента из исследования.

Пациенты могут начинать или продолжать прием болеутоляющих средств, как предписано стандартной клинической практикой. Переливания крови являются допустимыми по мере необходимости.

Перед начальной дозой FPA008 не вводят общепринятое лекарственное средство для премедикации. Если у пациента появляется тошнота, рвота или другие связанные с инфузией АЕ, пациент может получать премедикацию противорвотными средствами, стероидами или антигистаминами перед последующей инфузией FPA008 по усмотрению исследователя. Лечение проводят в соответствии со стандартной практикой учреждения и должны быть указаны в eCRF пациента.

6. Параметры и способы оценки

Безопасность FPA008 оценивают посредством мониторинга АЕ и изменений на медицинских осмотрах (включая массу), показатели жизненно важных функций, показатели ЭКГ в 12-ти отведениях, связанные с заболеванием признаки и симптомы, и клинические лабораторные измерения. Образцы крови оценивают на иммуногенность.

6.1. Параметры ответа опухоли на лечение

МРТ проводят при скрининге (за 28 суток до первой дозы), через 4, 8 и 16 недель после начала лечения (приложение 1). МРТ необходимо завершать за 1 неделю до введения дозы, в случае если заплани-

рована повторная визуализация. У всех пациентов должны быть параметры ответа опухоли, оцениваемые через 30 суток (± 7 суток) и 90 суток (± 7 суток) в визиты последующего наблюдения после завершения лечения, если только оценку опухоли не проводили в предшествующие 6 недель, или если ранее не определяли прогрессирование опухоли.

Клиническую оценку клинических исходов (функции, симптомов) проводят при скрининге C1D15 (перед дозированием), C2D1 (перед дозированием), а затем на сутки 1 (перед дозированием) для всех последующих циклов до 24 недель или до досрочного прекращения лечения.

За пациентами, у которых не было улучшений после периода последующего наблюдения окончания лечения, необходимо наблюдать каждые 14 недели (± 2 недели) (см. раздел 7.2.10), до улучшения, пациент получает местную терапию (например, резекцию, облучение) или начинают новую системную терапию в течение до 52 недель после C1D1.

Ответ оценивают с использованием RECIST 1.1 (Eisenhauer, 2009) и показателя общего объема (Tar, 2014) для рентгенологически измеряемого заболевания. MPT используют для рентгенологического измерения опухоли.

Линейные измерения диффузного PVNS осложняются рядом факторов. Вследствие того, что опухоли являются характерно аморфными и могут изменяться по форме, корреляция серийных линейных измерений с изменениями объема опухоли зависит оттого, где проводили измерения. Однако слабый контраст между опухолью и прилежащей тканью в определенных положениях ограничивает области, где эти измерения можно точно проводить. Кроме того, линейные измерения сильно подвержены изменениям в плане разделов на последовательно получаемых изображениях. Однако принимая во внимание многолетнюю традицию RECIST в онкологических клинических испытаниях, в качестве точки реперной точки в этом исследовании проводят линейные измерения двух измеряемых положений опухоли в суставе или влагалище сухожилия в соответствии рекомендациями RECIST 1.1.

Также оценивают радиологический ответ по TVS. TVS использовали в последнем исследовании PVNS, которое продемонстрировало лечебный эффект ингибитора тирозинкиназы CSF1R.

Полагают, что клиническое воздействие PVNS обусловлено преимущественно эффектом массы и повреждениями локальных структур, вызываемыми ростом опухоли в ограниченном суставном и перисуставном пространстве. Рост опухоли нарушает сгибание сустава, а также может разрушать структурную и функциональную целостность сустава, т.к. опухоль прорастает в близлежащие кости и мягкие ткани. Таким образом, целью визуализации в клинических испытаниях PVNS является мониторинг изменений объемов опухоли и мониторинг любых связанных повреждений близлежащих тканей.

Количественная оценка объема диффузного PVNS осложняется неправильной формой опухоли, гетерогенным контрастом между опухолью и окружающими ее структурами и переменное усиление внутривенными контрастными средствами на основе гадолиния. Таким образом, в определенных положениях край опухоли трудно очертить, что делает автоматическую сегментацию ненадежной и субъективной сегментацию в ручном режиме. Отложение гемосидерина, как правило, по существу не улучшает контраст, т.к. распределение гемосидерина является непостоянным, гетерогенным и не всегда ограничивается опухолью. Кроме того, проведение различия жизнеспособной опухоли от неактивной рубцовой ткани или сбор жидкости внутри и в непосредственной близости от поврежденного участка может быть затруднительным. При таких обстоятельствах визуальная балльная оценка с использованием полуколичественных порядковых шкал, как правило, является более надежным, чем количественная оценка объема, как было продемонстрировано с оценкой утолщения синовиальной оболочки в клинических испытаниях артрита. В испытаниях применяли MPT для оценки противовоспалительной терапии артрита было основано на полуколичественной балльной оценки.

Шкала TVS основана на 10% приростах оцениваемого объема максимально растянутой синовиальной полости, который изменяется в зависимости от сустава, или максимально растянутого влагалища сухожилия (предполагают, что является в три раза больше диаметра пораженного сухожилия). Таким образом, опухоли, которая является равной по объему максимально растянутой синовиальной полости или влагалища сухожилия, присваивают 10 баллов, тогда как опухоли, которая составляла 70% от такого объема, присваивают 7 баллов, и опухоли в два раза больше такого объема присваивают 20 баллов.

Индивидуальные результаты лечения пациента классифицируют в соответствии со следующими ниже критериями:

- полный ответ (CR): повреждение полностью проходит;
- частичный ответ (PR): $\geq 50\%$ уменьшение показателя объема относительно исходного уровня;
- прогрессирующее заболевание (PD): $\geq 30\%$ увеличение объема относительно наименьшего показателя во время исследования на исходном уровне или во время определенного другого визита;
- стабильное заболевание (SD): не соответствует какому-либо из предшествующих критериев на основании оценки во время исследования.

Примечание: оценки опухолей, проводимые как часть стандартного лечения пациента за 28 суток (4 недели) от первой дозы FPA008, не нужно повторять во время скрининга.

6.2. Параметры безопасности

6.2.1. Лабораторные параметры

Лабораторные оценки проводят на месте в лаборатории каждого исследовательского центра разрабатываемыми им способами.

Перед началом исследования исследователь предоставляет спонсору (и/или уполномоченному представителю) список диапазонов нормальных значений и единиц измерения.

Образцы крови следует собирать с использованием стандартных техник венепункции. Следующие ниже лабораторные параметры (табл. 5) определяют в соответствии с графиком проведения оценок (приложение 1):

Таблица 5. Лабораторные оценки

Гематология	
Общий анализ крови (CBC)	
с подсчетом	форменных
элементов:	
лейкоциты (WBC)	тромбоциты
ANC	гемоглобин
нейтрофилы (%)	гематокрит
эозинофилы (%)	эритроциты (RBC)
базофилы (%)	Эритроцитарные индексы:
лимфоциты (%)	средний корпускулярный объем
	(MCV)
моноциты (%)	средний корпускулярный
	гемоглобин (MCH)
	концентрация среднего
	корпускулярного гемоглобина
	(MCHC)
Анализ мочи:	
Тест-полоска (внешний вид, цвет, pH, удельная плотность, кетоны, белок, глюкоза, билирубин, нитриты, уробилиноген и скрытая кровь)	
Если тест-полоска является положительной (2+ или выше) на кровь или белок, проводят микроскопическое исследование.	
Клиническая химия:	
альбумин	щелочная фосфатаза
глюкоза	ALT (SGPT)
лактатдегидрогеназа (LDH)	AST (SGOT)
Тропонины (сердечные и скелетной мышцы)	Изоферменты СК (если СК аномальный)
азот мочевины крови (BUN)	калий
кальций	натрий
хлорид	общий билирубин
диоксид углерода (CO ₂)	общий холестерин
креатинин	общий белок
прямой билирубин	мочевая кислота
фосфат	СК (креатининкиназа)
Другие химические тесты:	
Магний	
Свертываемость крови:	
INR APTT	
PT	
серологический тест на беременность:	
Только для женщин детородного возраста.	
Другой тест:	
Антиядерные антитела (ANA)	

Лабораторные результаты с отклонениями от показателя нормы, которые приводят к изменению ведения лечения пациента (например, приостановка лечения, необходимость дополнительной лекарственной терапии или мониторинга), считают клинически значимыми для целей этого исследования и регистрируют на странице AE eCRF. Величины, соответствующие критериям SAE, необходимо регистрировать как SAE.

Определение исследователя взаимосвязи AE с терапией лекарственным средством и предпринимаемые ответные меры документируют и записывают в eCRF.

6.2.2. Показатели жизненно важных функций

Показатели жизненно важных функций включают артериальное давление в положении сидя, пульс, частоту дыхания и температуру. Все показатели жизненно важных функций получают после того, как пациент отдыхал по меньшей мере 5 мин. Показатели жизненно важных функций проводят в соответствии с графиком проведения оценок (приложение 1).

6.2.3. Электрокардиограмма

ЭКГ в двенадцати отведениях проводили в соответствии с графиком проведения оценок (приложение 1). Исследователь должен просматривать ЭКГ, документировать этот обзор в первичных документах и записывать любые клинически значимые изменения, которые происходят во время исследования в виде AE в eCRF.

6.2.4. Беременность

Беременность является критерием исключения, и женщины детородного возраста не должны планировать беременность на период исследования. Обязательным является отрицательный серологический тест на беременность менее чем за 5 суток до лечения первой дозой FPA008. Пациенты детородного возраста (мужчины и женщины) должны использовать 2 эффективных способа контрацепции (раздел 4.2) во время исследования и в течение 6 месяцев после последнего исследования.

6.2.5. Медицинские осмотры

Медицинские осмотры проводят в соответствии с графиком проведения оценок (приложение 1).

Полный медицинский осмотр, включая рост и массу, проводят при скрининге. Полные медицинские осмотры следует проводить по расписанию мероприятий (приложение 1).

6.2.6. Иммуногенность

Иммуногенность, определяемую как иммунный ответ на FPA008, оценивают по измерению общих антител к FPA008 у всех пациентов. Тестирование иммуногенность состоит из скрининга, подтверждения и титрования.

Образцы для оценки иммуногенности получают от каждого пациента в моменты времени, указанные в приложении 2. Образцы для тестирования иммуногенности собирают и обрабатывают в соответствии с инструкциями, предоставляемыми в лабораторном руководстве.

6.2.7. Общее состояние по шкале ECOG

Общее состояние по шкале ECOG оценивают при скрининге за 72 ч до дозирования и до периода последующего наблюдения окончания лечения (приложение 1).

6.3. Фармакокинетические параметры

В этом исследовании образцы для определения FPA008 в сыворотке собирают, как описано в приложении 2. Отбор проб позволяет определять воздействие (AUC), C_{max} , C_{min} (остаточную концентрацию), CL и V_{ss} . Также можно рассчитывать другие параметры PK, такие как коэффициент накопления и время полужизни, также можно рассчитывать, как позволяют данные.

Эти образцы собирают и обрабатывают в соответствии с инструкциями, предоставленными в отдельном лабораторном руководстве.

6.4. Фармакодинамические параметры

Оценивают следующие ниже поисковые конечные точки (приложение 2):

Сыворотка: концентрация лигандов CSF1 и IL34, концентрации маркеров резорбции кости CTx и TRAP5b;

Цельная кровь - уровни субпопуляции моноцитов CD14⁺/CD16⁺. Следующие ниже процедуры (см. приложение 1) применяют только к пациентам, которые подписывают форму информированного согласия на применяемое необязательное исследование; целью этих исследований является понимание влияния FPA008 на изменения локальных биомаркеров воспаления (синовиальная оболочка и синовиальная жидкость) и распределение FPA008 в пораженном суставе (синовиальной жидкости):

Синовиальная оболочка (необязательно);

Оценка синовиальной биопсии на транслокацию гена CSF1 (если ранее не проводилось) перед лечением;

Синовиальная биопсия на исходном уровне и при лечении, ИHC на:

CSF1 и CSF1R

CD68

Синовиальная жидкость (необязательно)

Концентрация FPA008; клеточный компонент для указанных выше маркеров посредством ИHC.

6.5. Регистрируемые пациентами и клиницистами итоговые показатели

Клиническую оценку клинических исходов (функция, симптомы) проводят при скрининге, C1D15 (перед дозированием), C2D1 (перед дозированием), а затем на сутки 1 (перед дозированием) для всех последующих циклов до 24 недель или до тех пор, пока досрочно не прекращают лечение, и до периода последующего наблюдения после окончания лечения. За пациентами, у которых не выявляли улучшений, и которые входят в длительный период последующего наблюдения, проводят наблюдение каждые 14 недель (± 2 недели) до улучшения, пациент получает местную терапию (например, резекцию, облучение), или начинают новую системную терапию до 52 недели после C1D1. Приведенные ниже показатели используют для сбора данных поисковых конечных точек в отношении симптомов и функциональных исходов:

Шкала Огилви-Харриса (ОН) (приложение 4): инструмент был разработан специально для пациентов с PVNS (Ogilvie-Harris, 1992) и использовалось в других публикациях PVNS (De Ponti, 2003; Rhee, 2010). Характеристики этого инструмента включают следующие ниже:

Она представляет собой регистрируемые клиницистом итоговые показатели (CRO).

Она основана на количественной шкале 0-3 для каждого из 4 областей:

Боль

Синовит/выпот

Амплитуда движения

Функциональная способность

В ней используют нижний конец шкалы (минимальный балл=0), означающий тяжелую форму инвалидности, боль и потерю функций и верхний конец шкалы (максимальный балл=12), означающий отсутствие инвалидности. Баллы можно суммировать и классифицировать так, как указано ниже:

плохое состояние (0-3 пункта)

среднее состояние (4-6 пунктов)

хорошее состояние (7-9 пунктов)

очень хорошее состояние (10-12 пунктов)

Выбрана для этого исследования относительно других итоговые показатели, характерные для конкретных положений, (такие как WOMAC, KOOS и т.д.), т.к.:

ее можно использовать в любом суставе, пораженном PVNS

она является специфической для заболевания PVNS в результате учета симптоматики PVNS (боль и синовит/выпот)

она характеризуется низкой нагрузкой на респондента - 4 "вопроса"

однако была опубликована только для пациентов с PVNS коленного сустава и не прошла проверку на соответствии критериям эффективности золотого стандарта, таким как шкалы SF-36 или EQ-5D-5L. Таким образом, в этом исследовании также используют шкалу EQ-5D-5L (регистрируемые пациентом исходы).

EQ-5D-5L (приложение 5): Представляет собой хорошо известную общую меру состояния здоровья, первоначально опубликованную в 2001 г. (Rabin), которая включает следующие ниже характеристики:

использовала при многих заболеваниях и хронических состояниях во многих странах;

является регистрируемым пациентом итоговым показателем (PRO);

используют в качестве функциональной оценки в клиническом испытании острого PVNS (MCS110, Novartis);

основана на количественной шкале 0-5 для каждой из 5 областей с нижним концом шкалы (минимальный балл=0), закрепленным за гибелью (или хуже чем гибель) состоянием здоровья, и высокими значениями (максимальный балл=100), закрепленными за очень хорошим состоянием здоровья:

(1) подвижность;

(2) самообслуживание;

(3) повседневная деятельность;

(4) боль/дискомфорт;

(5) тревожность/депрессия.

В ней также используют VAS измерения текущего состояния здоровья реагирующего на лечение пациента по 20 см вертикальной линии с 0="наихудшее воображаемое здоровье" и 100="наилучшее воображаемое здоровье"

Она была утверждена во многих странах и является доступной на 119 языках. Она характеризуется низкой нагрузкой на респондента только с 6 вопросами и является доступной на нескольких средах (бумага, сеть и планшет).

7. Проведение исследования

7.1. Обзор оценок пациента

После периода первичного скрининга до 28 суток (4 недели) пациенты получают лечение FPA008 каждые 2 недели (± 3 суток) в циклах продолжительностью 28 суток и FPA008 вводят в течение приблизительно 30 мин. Все временные баллы оценок должны быть заполнены в указанные сроки. Оценки, вы-

полненные до того, как пациент подписывает информированное согласие, допустимы только в том случае, если подтверждено, что они являются стандартом лечения.

Список подробных оценок пациента приведен в приложении 1 и приложении 2. Инструкции по отбору проб и обработке данных РК, PD и иммуногенности описаны в отдельном лабораторном руководстве для конкретного протокола.

7.2. Изучение оценок и процедур в результате визита 7.2.1.

Период скрининга (от суток -28 до суток 0) Пациенты, которые полностью соглашались на участие в исследовании, проходят оценки скрининга за 28 суток (4 недели) до введения первой инфузии FPA008 (если не указано иное). Для определения, соответствует ли пациент всем критериям включения и не нарушает ли критерии исключения, проводят следующие ниже процедуры (приложение 1):

Письменное подписанное информированное согласие необходимо собирать до любых связанных с исследованием процедур:

- полный медицинский анамнез и анамнез заболевания;
- демографические характеристики и характеристики исходного уровня;
- показатели жизненно важных функций (артериальное давление в положении сидя, пульс, частота дыхания и температура [°C] после 5 мин отдыха);

- полный медицинский осмотр, включая рост и массу;
- общее состояние по шкале ECOG;
- ЭКГ в 12-ти отведениях (необходимо при скрининге и при наличии клинических показаний во время исследования);

- регистрация АЕ, в случае необходимости;
- задокументированные предшествующие и сопутствующие лекарственные терапии;
- квантифероновый тест (на скрытую форму ТВ);
- Клинические лабораторные показатели безопасности, как указано в табл. 5 (включая АНК)
- оценки по шкалам Огилви-Харрис и EQ-5D-5L;
- необязательный хранящийся в архиве образец ткани;
- необязательная синовиальная биопсия;
- необязательный аспират синовиальной жидкости;
- серологический тест на беременность (бета-хорионический гонадотропин человека [β -HCG]), ≤ 5 суток до суток 1 цикла 1 для женщин детородного возраста.

Рентгеновская визуализация: МРТ пораженного сустава(ов) следует проводить за 28 суток до первой инфузии FPA008. Если проводят МРТ в качестве стандарта лечения пациента за 28 суток до первой исследуемой инфузии, его не следует повторять, если документация результатов предоставлена и является подходящей для оценки.

Примечание: Форма регистрации конкретного протокола для пациента должна быть предоставлена спонсору (или уполномоченному представителю) для подтверждения соответствия пациента критериям до начала исследуемого лечения.

7.2.2. Распределение лечения (назначение дозирования)

Это является открытым исследованием. Номера включения отправляют факсом или электронной почтой исследователю (или уполномоченному представителю). Спонсор (или уполномоченный представитель) сохраняет записи номеров пациентов, которые получали лечение в конкретной когорте, и определяет, к какой когорте лечения будут приписаны вновь включаемые пациенты.

7.2.3. Фазы 1 и 2: цикл 1, сутки 1

Проводят следующие процедуры:

До инфузии FPA008 (за ≤ 72 ч, если не указано иное):

Подтверждение соответствия критериям включения;

Обновление медицинского анамнеза и анамнеза заболевания для регистрации любых изменений на скрининге;

Регистрация АЕ, в случае необходимости;

Обзор сопутствующих лекарственных препаратов регистрация массы;

Показатели жизненно важных функций (артериальное давление в положении сидя, пульс, частота дыхания и температура [°C] после 5 мин отдыха);

Общее состояние по шкале ECOG;

Клинические лабораторные показатели безопасности за исключением анализа мочи и ANA, как описано в табл. 5;

β -hCG в сыворотке (оцениваемый в местных лабораториях) определяют ≤ 5 суток до первой дозы FPA008 только у женщин детородного возраста;

Биомаркеры РК, ADA в сыворотке и CD14⁺/CD16⁺ моноциты сбор образцов (within ≤ 4 ч), как описано в приложении 2.

Введение исследуемого лекарственного средства: введение FPA008 в/в инфузией в течение приблизительно 30 мин

После введения FPA008:

РК, биомаркеры в сыворотке и сбор образцов CD14⁺/CD16⁺ моноцитов (± 5 мин), как описано в приложении 2.

Показатели жизненно важных функций после дозы (частота сердечных сокращений в положении сидя, артериальное давление, частота дыхания и температура [°C] после 5 мин отдыха) в следующие моменты времени после завершения в/в инфузии:

5, 15, 30 мин и 1 ч;

Регистрация АЕ, в случае необходимости;

Обзор сопутствующих лекарственных препаратов.

7.2.4. Фазы 1 и 2: цикл 1 сутки 2

Сбор образцов РК, сыворотка биомаркеры и CD14⁺/CD16⁺ моноцитов, как описано в приложении 2.

Регистрация АЕ, в случае необходимости Обзор сопутствующих лекарственных препаратов

7.2.5. Фазы 1 и 2: цикл 1 сутки 8

Исследуемые пациенты возвращаются в исследовательский центр на сутки 8 (± 2 суток).

Не проводят лечение.

Завершают следующие ниже оценки:

Показатели жизненно важных функций (артериальное давление в положении сидя, пульс, частота дыхания, и температура [°C] после 5 мин отдыха)

Клинические лабораторные показатели безопасности за исключением ANA, как описано в табл. 5

РК, биомаркеры в сыворотке, сбор образцов CD14⁺/CD16⁺ моноцитов, как описано в приложении 2.

Регистрация АЕ, в случае необходимости

Обзор сопутствующих лекарственных препаратов

7.2.6. Фазы 1 и 2: цикла 1 сутки 15

Исследуемые пациенты возвращаются в исследовательский центр на сутки 15, и завершают следующие ниже оценки.

Перед инфузией FPA008 (за ≤ 72 ч, если не указано иное):

Регистрация массы

Показатели жизненно важных функций (артериальное давление в положении сидя, частота сердечных сокращений, частота дыхания, и температура [°C] после 5 мин отдыха)

Клинические лабораторные показатели безопасности за исключением анализа мочи и ANA, как описано в табл. 5

Оценки по шкалам Огилви-Харрис и EQ-5D-5L

Сбор образцов РК, ADA, биомаркеры в сыворотке и CD14⁺/CD16⁺ моноцитов (за ≤ 4 ч), как описано в приложении 2

Обновление медицинского анамнеза и анамнеза заболевания

Регистрация АЕ, в случае необходимости

Обзор сопутствующих лекарственных препаратов

Введение исследуемого лекарственного средства: вводить FPA008, в/в инфузией в течение 30 минут

После введения FPA008:

Сбор образцов РК через 15 мин (± 5 мин) после завершения инфузии (как описано в приложении 2)

Показатели жизненно важных функций после дозы (частота сердечных сокращений в положении сидя, артериальное давление, частота дыхания, и температура [°C] после 5 мин отдыха) в следующие ниже моменты времени после завершения в/в инфузии:

5, 15, 30 мин и 1 ч

ЭКГ в 12-ти отведениях (за приблизительно 30 мин после дозы после сбора образцов для РК/PD)

Регистрация АЕ, в случае необходимости

Обзор сопутствующих лекарственных препаратов

7.2.7. Фаза 1: конец цикла 1

Для пациентов с фазой 1, если в конце цикла 1 исследователь определяет, что пациент может получить положительный результат от продолжающегося дозирования FPA008, может быть предложено вступление в расширенный период лечения.

Если пациент продолжает в расширенном периоде лечения (цикл 2 и больше), то продолжает процедуры, описанные в разделе 7.2.8.

Если пациент не имеет права получать дополнительные дозы FPA008, пациент возвращается в клинику для визитов последующего наблюдения после завершения лечения.

7.2.8. Фаза 1 расширенный период лечения/фаза 2 цикл 2 и последующие циклы

Фаза 1 расширенного периода лечения может начинаться на сутки 1 цикла 2. Дозирование досрочно прекращают, если пациент испытывает прогрессирование заболевания или неприемлемую токсичность.

В каждый визит инфузии пациенты должны оставаться в исследовательском центре после каждого введения FPA008 до завершения всех оценок после введения дозы для мониторинга параметров безопасности. В каждый визит проводят следующие ниже оценки, если не указано иное (приложение 1):

7.2.8.1. Фазы 1 и 2: цикл 2 и последующие циклы, сутки 1

Перед каждой инфузией исследуемого лекарственного средства (за ≤ 72 ч, если не указано иное):

Показатели жизненно важных функций (частота сердечных сокращений в положении сидя, артериальное давление, частота дыхания, и температура [°C] после 5 мин отдыха)

Полный медицинский осмотр, включая массу в цикле 2, 4 и 6

Общее состояние по шкале ECOG

Оценки по шкалам Огилви-Харрис и EQ-5D-5L

Клинические лабораторные показатели безопасности за исключением анализа мочи и ANA, как описано в табл. 5

Сбор образцов РК, ADA, биомаркеры в сыворотке и CD14⁺/CD16⁺ моноцитов (за ≤ 4 ч) на сутки 1 циклов 2, 3 и 5, как описано в приложении 2

MPT пораженного сустава(ов) с использованием того же физиологического или радиологического параметра(ов), используемого для оценки измерений опухоли на исходном уровне, необходимо проводить за 1 неделю C2D1, C3D1, и C5D1

Необязательная синовиальная биопсия до -2 суток до введения дозы (только цикл 2), как описано в приложении 1

Необязательный аспират синовиальной жидкости до -2 суток до введения дозы (только цикл 2), как описано в приложении 1

Регистрация АЕ, в случае необходимости

Обзор сопутствующих лекарственных препаратов

Введение исследуемого лекарственного средства: вводят FPA008 в/в инфузией в течение приблизительно 30 мин.

Введение лекарственного средства после исследования:

Показатели жизненно важных функций после дозирования (частота сердечных сокращений в положении сидя, артериальное давление, частота дыхания, и температура [°C] после 5 мин отдыха) в следующие ниже моменты времени после завершения в/в инфузии:

5, 15, 30 мин и 1 ч

сбор образцов РК через 15 мин (± 5 мин) после завершения инфузии на сутки 1 циклов 3 и 5 (приложение 1).

Регистрация АЕ, в случае необходимости

Обзор препарата сопутствующей терапии

7.2.8.2. Фазы 1 и 2: цикл 2 и последующие циклы, сутки 15

Перед каждой инфузией исследуемого лекарственного средства (за ≤ 72 ч, если не указано иное):

Показатели жизненно важных функций (частота сердечных сокращений в положении сидя, артериальное давление, частота дыхания, и температура [°C] после 5 мин отдыха)

Клинические лабораторные показатели безопасности за исключением анализа мочи и ANA, как описано в табл. 5

Регистрация АЕ, в случае необходимости

Обзор сопутствующих лекарственных препаратов

Введение исследуемого лекарственного средства:

Вводят FPA008 в/в инфузией в течение приблизительно 30 мин

Введение лекарственного средства после исследования:

Показатели жизненно важных функций после дозирования (частота сердечных сокращений в положении сидя, артериальное давление, частота дыхания, и температура [°C] после 5 мин отдыха) в следующие ниже моменты времени после завершения в/в инфузии:

5, 15, 30 мин и 1 ч

ЭКГ в 12-ти отведениях (приблизительно за 30 мин после дозирования после сбора образцов РК/PD)

Регистрация АЕ, в случае необходимости

Обзор препарата сопутствующей терапии

7.2.9. Период последующего наблюдения в конце лечения

Пациенты возвращаются в исследовательский центр три раза приблизительно через 30 суток (± 7 суток), 60 суток (± 7 суток) и 90 суток (± 7 суток) после их последней инфузии FPA008 для завершения периода последующего наблюдения в конце лечения. Проводят следующие ниже оценки:

Показатели жизненно важных функций (sitting пульс, артериальное давление, частота дыхания, и температура [°C] после 5 мин отдыха)

ЭКГ в 12-ти отведениях на 30 сутки (± 7 суток) только в визит последующего наблюдения в конце исследования

Полный медицинский осмотр на 30 сутки (± 7 суток) только визит последующего наблюдения в конце лечения. Масса следует регистрировать при всех визитах

Общее состояние по шкале ECOG

Клинические лабораторные показатели безопасности как описано в табл. 5 (включая ANA на 30 сутки (± 7 суток) только визита последующего наблюдения в конце лечения) сбор образцов PK, ADA, биомаркеров в сыворотке и CD14⁺/CD16⁺ моноцитов, как описано в приложении 2

β -hCG в сыворотке (оцениваемый местными лабораториями) у женщин детородного возраста

MPT пораженного сустава(ов), оценки по шкалам Огилви-Харрис и EQ-5D-5L на 30 сутки (± 7 суток) и 90 сутки (± 7 суток) визитов последующего наблюдения после завершения лечения. Их можно пропускать, если проводили за 6 недель до, или если ранее определяли прогрессирование опухоли. За пациентами, у которых не наблюдали улучшения при прекращении лечения, и которые согласны продолжать участвовать в исследовании, следует наблюдать каждые 14 (± 2) недели до улучшения, пациент получает местную терапию (например, резекцию, облучение), или начинают новую системную терапию до 52 недель после C1D1.

Регистрация АЕ, в случае необходимости

Обзор сопутствующих лекарственных препаратов

7.2.10. Длительный период последующего наблюдения

Пациенты, у которых не наблюдали улучшения должны продолжать длительный период последующего наблюдения после завершения периода последующего наблюдения в конце лечения. За пациентами наблюдают каждые 14 недель (± 2 недели) до улучшения, пациент получает местную терапию (например, резекцию, облучение), или начинают новую системную терапию до 52 недель после C1D1.

Проводят следующие ниже оценки:

Клинические лабораторные показатели безопасности за исключением анализа мочи и ANA

Сбор образцов PK, ADA, биомаркеры в сыворотке и CD14⁺/CD16⁺ моноцитов, как описано в приложении 2

MPT пораженного сустава(ов), оценки по шкалам Огилви-Харрис и EQ-5D-5L

Регистрация АЕ reporting для текущих неблагоприятных явлений, которые, как полагают, связаны с исследуемым лечением, в случае необходимости

Регистрация сопутствующих лекарственных препаратов (местная терапия (например, резекция, облучение) или только новая системная терапия)

8. Способы статистики

Перед блокировкой базы данных завершают отдельный план статистического анализа (SAP), обеспечивающий подробные способы для анализов, описанных ниже.

Любые отклонения от планируемых анализов описывают и подтверждают в окончательном отчете об интегрированном исследовании.

8.1. Исследуемые пациенты

8.1.1. Распределение пациентов

Предоставлены число и процент пациентов, оцениваемых на DLT, безопасность, эффективность, PK и PD. Причины прекращения участия также обобщают.

8.1.2. Отклонения от протокола

Предоставлены краткое описание числа и процента пациентов с отклонениями от протокола по типу отклонения. Отклонения определяют в SAP перед блокированием базы данных.

8.1.3. Анализируемые популяции

Следующие ниже анализируемые популяции определяют для исследования:

Популяция безопасности - все пациенты, которые получали любую часть по меньшей мере одной дозы FPA008.

Популяция оценки DLT - все пациенты, включенные в фазу 1 исследования, которые получали по меньшей мере 2 дозы FPA008 и завершали цикл 1 лечения, или которые испытывали DLT в цикле 1.

Популяция оценки PK - все пациенты, которые получали по меньшей мере одну дозу FPA008 и имели соответствующие оценки PK, получаемые для определения профиля PK.

Популяция оценки эффективности - все пациенты, которые соответствовали критериям включения, получали по меньшей мере 1 дозу FPA008, имели измеряемые очаги опухоли на исходном уровне и имели по меньшей мере 1 оценку заболевания после исходного уровня.

Начавшая получать лечение популяция (ITT) - все включенные пациенты. Пациент без оценки заболевания после исходного уровня рассматривают как не реагирующих на лечение.

8.2. Общие положения

Все анализы являются описательными и предоставлены группой дозы и в целом при необходимости. Данные пациентов из фазы 2 обобщают в виде отдельной группы. Всех пациентов, получающих дозирование при RD, также объединяют. Получаемые в этом исследовании данные предоставляют с использованием обобщенных таблиц и списков данных пациентов. Непрерывные переменные суммируют с использованием описательной статистики, конкретно числа действительных случаев, среднего арифметического, медианы, стандартного отклонения (SD), минимума и максимума. Категориальные переменные суммируют по частотам и процентам.

Изменение способов анализа данных, описанных в протоколе, требует изменение протокола, только

если оно изменяет основной принцип протокола. SAP завершают до блокирования базы данных. Любые изменения способов, описанные в конечном SAP, являются описательными и подтверждаются в докладе клинического исследования.

8.3. Демографические данные, характеристики исходного уровня и сопутствующие лекарственные препараты

Демографические данные, история болезни, другие характеристики исходного уровня, сопутствующее заболевание и сопутствующий лекарственный препарат объединяют по когортам и в целом. Для определения, соответствуют ли критерии проведению исследования, предоставляют соответствующие таблицы и списки. Они включают оценку отклонений протоколов, учет исследуемого лекарственного средства и другие данные, которые могут влиять на общее проведение исследования.

8.4. Соблюдение режима лечения

Ведение лечения обобщают по когорте, включая дозу введение, модификации дозы или временные прекращения лечения, суммарную дозу, среднюю дозу, число инфузий и продолжительность терапии.

8.5. Анализ опухолевого ответа

Пациентов классифицируют в соответствии с их общим ответом опухоли (полным ответом [CR], частичным ответом [PR], стабильным заболеванием [SD] или прогрессирующим заболеванием [PD]). Рассчитывают частоты, доли и точное 95% CI пациентов, при необходимости, стратифицированные по их лучшему общему ответу опухоли. Пациенты с лучшим общим ответом опухоли CR или PR с продолжительностью по меньшей мере 4 недели (28 суток) дополнительно классифицируют как имеющие объективный ответ опухоли. Предоставлен список пациентов с объективным ответом опухоли.

Пациентов классифицируют на ответ посредством RECIST 1.1 и показателя общего объема. Показатель общего объема опухоли классифицирует ответ в соответствии со следующими ниже определениями: полный ответ [(CR) очаг полностью проходит к концу исследования], частичный ответ [(PR) $\geq 50\%$ уменьшение показателя объема относительно исходного уровня], прогрессирующее заболевание [(PD) $\geq 30\%$ увеличение объема относительно наименьшего показателя во время исследования независимо от того, на исходном ли уровне или в определенный другой визит] или стабильное заболевание [(SD) не соответствует какому-либо из предшествующих критериев, основанных на оценке во время исследования].

В дополнение к местному обзору все сканы МРТ рассматриваются в центральной лаборатории, и определяют соответствие между оценками опухолевого ответа в местной и центральной лабораториях.

Продолжительность ответа рассчитывают как число суток от первого документального подтверждения общего ответа (CR или PR) до первого документального подтверждения прогрессирования заболевания или гибели, в зависимости от того, что наступит раньше. Пациентов, которые являются живыми и без прогрессирования заболевания в любой момент времени анализа данных, цензурят в момент времени их последней оценки опухолевого ответа.

У пациентов, которые адекватно реагируют на лечение, таким образом, что принимают решение о проведении резекции остаточного заболевания, продолжительность ответа цензурят в момент времени хирургического вмешательства.

8.6. Анализы параметров безопасности

Анализ параметров безопасности проводят отдельно в обеих фазах исследования и для всех объединенных пациентов. Данные для всех пациентов, которые получают любую часть по меньшей мере 1 дозы FPA008, включают в анализы показателей безопасности. АЕ, клинические лабораторные данные, показатели жизненно важных функций, общее состояние по шкале ECOG, масса, показатели ЭКГ и сопутствующие лекарственные препараты/процедуры вносят в таблицу и обобщают.

АЕ суммируют в целом и с отдельными суммами для серьезных АЕ, АЕ, приводящих к досрочному прекращению, АЕ, приводящих к гибели и АЕ 3 степени или выше NCI CTCAE версия 4.03.

Масса и показатели жизненно важных функций обобщают при помощи описательных способов (N, среднее значение, стандартное отклонение, медиана, минимум и максимум). Общее состояние по шкале ECOG обобщают при помощи категорий и описательных способов.

Таблицы сдвига, отражающие число и проценты пациентов, классифицируемых по исходной степени и максимальной степени при лечении, предоставляют для лабораторных данных по когорте и в целом. Заметное лабораторное изменение определяют как сдвиг от исходной степени 0 до степени 3 (негематологической) или степени 4 (гематологической) при лечении или сдвиг от исходной степени 1 до степени 4 при лечении. Число и процент пациентов с заметными лабораторными изменения вносят в таблицы по когорте и в целом.

8.7. Анализ эффективности

Анализ эффективности является описательным. Общую частоту ответов обобщают с частотами и процентами. Продолжительность ответа для пациентов с CR и PR обобщают с описательной статистикой (N, средним арифметическим, стандартным отклонением, медианой, минимумом и максимумом), а также по категориям. Ответ и продолжительность ответа определяют с использованием RECIST 1.1. Используют методологию Каплана-Мейера для обобщения продолжительности ответа и PFS.

8.8. Фармакокинетический анализ

Индивидуальные и средние ($\pm$ SD) данные концентрации FPA008 в сыворотке-время вносят в таблицы и наносят на график по уровням дозирования. Параметры PK FPA008 рассчитывают на основании данных концентрации в сыворотке лекарственного средства-время способом некомпартментного анализа (NCA) с внутривенным инфузионным вводом в Phoenix WinNonLin (Certara LP, St. Louis, MO). Могут рассматриваться альтернативные способы. Ожидаемые индивидуальные и средние ($\pm$ SD) параметры PK вносят в таблицы и обобщают по уровню дозирования. Другие описательные способы статистики можно применять для данных концентрация FPA008 в сыворотке-время и оцениваемым параметрам PK. Оценивают пропорциональность дозы накопления лекарственного средства и достижения равновесного состояния, когда это возможно.

Оценивают Влияние иммуногенности на воздействие FPA008.

8.9. Промежуточные анализы

Не планируют формального промежуточного анализа.

Спонсор и CRO рассматривают данные по безопасности в рабочем порядке. В фазе 1 спонсор (и/или уполномоченный представитель) и исследователь(и) рассматривает данные безопасности для каждой когорты дозы перед увеличением или снижением дозы. Данные о неблагоприятных явлениях из расширенного периода лечения предоставляют медицинским наблюдателям, по мере доступности.

8.10. Определение объема выборки

Три пациента в группе дозы, где объем выборки увеличивают до 6 в случае DLT, является общепринятым, как подходящее для определения безопасности повышения дозы новых онкологических лекарственных средств. Если наблюдают DLT у 1 из 3 пациентов, то включают 3 дополнительных пациента на тот же самый уровень дозирования. Увеличение дозы продолжают до тех пор, пока 2 из 3-6 пациентов, получающих лечение на уровне дозирования, не испытывают DLT. MTD определяют как максимальная доза, при которой <33% пациентов испытывают DLT во время цикла 1. После определения MTD можно рекрутировать дополнительных пациентов на этот уровень дозирования для дополнительной характеристики безопасности, PK, PD и предварительной эффективности FPA008. Предполагают, что в фазу 1 можно включать 112-15 пациентов.

С целью оценки ORR FPA008 у пациентов с PVNS/dt-TGCT, ожидают, что приблизительно 30 пациентов включают в фазу 2. Кроме того, всего приблизительно от 33 до 36 пациентов включают для RD. В следующей ниже табл. 6 продемонстрированы соответствующий 95% CI и уточнение для различных объемов выборки, и наблюдаемые частоты ответа (Agresti, 1998).

Таблица 6. Вероятность реагирующих на лечение пациентов

Объем выборки	Наблюдаемая частота ответа	95% CI	Точность (наибольшая односторонняя длина CI)
30	15/30 (50%)	от 33,2% до 66,9%	~17%
	16/30 (53%)	от 36,1% до 69,8%	~17%
	17/30 (57%)	от 39,2% до 72,6%	~18%
	18/30 (60%)	от 42,3% до 75,4%	~18%
	19/30 (63%)	от 45,5% до 78,2%	~17%
	20/30 (67%)	от 48,7% до 80,9%	~18%
	21/30 (70%)	от 52,0% до 83,5%	~18%
	22/30 (73%)	от 55,4% до 86,0%	~18%
	23/30 (77%)	от 58,8% до 88,5%	~18%
	24/30 (80%)	от 62,3% до 90,9%	~18%
35	17/35 (49%)	от 33,0% до 64,4%	~16%
	18/35 (51%)	от 35,6% до 67,0%	~16%

	19/35 (54%)	от 38,2% до 69,5%	~16%
	20/35 (57%)	от 40,8% до 72,0%	~16%
	21/35 (60%)	от 43,5% до 74,5%	~16%
	22/35 (63%)	от 46,3% до 76,9%	~17%
	23/35 (66%)	от 49,1% до 79,2%	~17%
	24/35 (69%)	от 51,9% до 81,6%	~17%
	25/35 (71%)	от 54,8% до 83,8%	~16%
	26/35 (74%)	от 57,8% до 86,0%	~16%
	27/35 (77%)	от 60,7% до 88,2%	~16%
	28/35 (80%)	от 63,8% до 90,3%	~16%
40	20/40 (50%)	от 35,2% до 64,8%	~15%
	21/40 (53%)	от 37,5% до 67,1%	~15%
	22/40 (55%)	от 39,8% до 69,3%	~15%
	23/40 (58%)	от 42,2% до 71,5%	~16%
	24/40 (60%)	от 44,6% до 73,7%	~15%
	25/40 (63%)	от 47,0% до 75,8%	~16%
	26/40 (65%)	от 49,5% до 77,9%	~16%
	27/40 (68%)	от 51,9% до 80,0%	~16%
	28/40 (70%)	от 54,5% до 82,0%	~16%
	29/40 (73%)	от 57,0% до 84,0%	~16%
		84,0%	
	30/40 (75%)	от 59,6% до 86,0%	~16%
	31/40 (78%)	от 62,3% до 87,9%	~16%
	32/40 (80%)	от 65,0% до 89,8%	~15%

Ссылки

Agresti A, Coull B. Approximate is better than "exact" for interval estimation of binomial proportions. J. Am. Stat. Assoc., 1998;52:119-26.

Bartocci A, Mastrogriannis D, Migliorati G, Stockert R, Wolkoff A, Stanley E. Macrophages specifically regulate the concentration of their own growth factor in the circulation. Proc Natl Acad Sci, 1987;84:6179-6183.

Cassier P, Gelderblom H, Stacchiotti S, Thomas D, Maki R, Kroep J, et al. Efficacy of imatinib mesylate for the treatment of locally advanced and/or metastatic tenosynovial giant cell tumor/pigmented villonodular synovitis. Cancer, 2012;118:1649-55.

Cassier P, Gomez-Roca C, Italiano A, Cannarile M, Ries C, Brillouet A, et al. Phase 1 study of RG7155, a novel anti-CSF1R antibody, in patients with locally advanced pigmented villonodular synovitis (PVNS). J Clin Oncol suppl, 2014;32:5 abstract 10504.

Dale D, Boxer L, Liles W. The phagocytes: neutrophils and monocytes. Blood, 2008;112(4):935-45.

De Ponti A, Sansone V, Malcherè M. Result of arthroscopic treatment of pigmented villonodular synovitis of the knee. Arthroscopy, 2003;6:602-7.

Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz L, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer, 2009;45:228-247.

Greter M, Lelios I, Pelczar P, Hoeffel G, Price J, Leboeuf

M, et al. Stroma-derived Interleukin 34 controls the development and maintenance of Langerhans cells and the maintenance of microglia. *Immunity*, 2012;37:1050-1060.

Hamilton J, Achuthan A. Colony stimulating factors and myeloid cell biology in health and disease. *Trends in Immunology*, 2013;34:81-89.

Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res*, 2011;20:1727-36.

Ogilvie-Harris D, McLean J, Zarnett M. Pigmented villonodular synovitis of the knee. The results of total arthroscopic synovectomy, partial arthroscopic synovectomy, and arthroscopic local excision. *J Bone Joint Surg Am*, 1992;74:119-123.

Rabin R, de Charro F. EQ-5D: A measure of health status of the EuroQoL Group. *Ann Med*, 2001;33:337-343.

Radi Z, Guzman R, Bell R. Increased connective tissue extracellular matrix in the op/op model of osteopetrosis. *Pathobiology*, 2009; 76:199-203

Radi Z, Koza-Taylor P, Bell R, Obert L, Runnels H, Beebe J, et al. Increased serum enzyme levels associated with Kupffer cell reduction with no signs of hepatic or skeletal muscle injury. *Am J Pathol*, 2011;179: 240-47.

Ravi V, Wang W-L, Lewis, V. Treatment of tenosynovial giant cell tumor and pigmented villonodular synovitis. *Curr Opin Oncol*, 2011;23:361-6.

Rhee PC, Sassoon AA, Sayeed SA, Stuart MS, Dahm DL. Arthroscopic treatment of localized pigmented villonodular synovitis: long-term functional results. *Am J Orthop* 2010 Sep;39(9):E90-4.

Ries C, Cannarile M, Hoves S, Benz J, Wartha K, Runza V, et al. Targeting tumor-associated macrophages with anti-CSF-1R antibody reveals a strategy for cancer therapy. *Cancer Cell*, 2014;25:846-59.

Tap WD, Anthony SP, Chmielowski B et al. A pilot study of PLX3397, a selective colony-stimulating factor 1 receptor (CSF1R) kinase inhibitor, in pigmented villonodular synovitis (PVNS). *J Clin Oncol* 2014; 32:5s (suppl; abstr 10503).

Wang Y, Szretter K, Vermi W, Gilfillan S, Rossini C, Cella M, et al. IL-34 is a tissue-restricted ligand of CSF1R required for the development of Langerhans cells and microglia. *Nat Immunol*, 2012;13:753-762.

West R, Rubin B, Miller M, Subramanian S, Kaygusuz G, Montgomery K, et al. A landscape effect in tenosynovial giant-cell tumor from activation of CSF1 expression by a translocation in a minority of tumor cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006;103:690-5.

Yoshida H, Hayashi S, Kunisada T, Ogawa M, Nishikawa S, Okamura H, et al. The murine mutation osteopetrosis is in the coding region of the macrophage colony stimulating factor gene. *Nature*, 1990;345:442-444.

Список сокращенных обозначений и определений

ADA	Антитело против лекарственного средства
ADCC	Антителозависимая клеточная цитотоксичность
AE	Неблагоприятное явление
ALT	Аланинтрансаминаза
ANC	Абсолютное число нейтрофилов
ANOVA	Дисперсионный анализ
AST	Аспартаттрансаминаза
AUC	Площадь под кривой концентрация в сыворотке-время
β -HCG	Бета-хорионический гонадотропин человека
BUN	Азот мочевины крови
CBC	Общий анализ крови
CK	Креатининкиназа
$C_{\max}$	Максимальная концентрация в сыворотке
$C_{\min}$	Минимальная концентрация в сыворотке
CL	Клиренс
CO ₂	Диоксид углерода (бикарбонат)
CR	Полный ответ
CRC	Комиссия по анализу когорт

CRO	Регистрируемые клиницистом исходы
CRO	Контрактная исследовательская организация
CSF1	Колонiestимулирующий фактор-1
CT	Компьютерная томография
CTx	C-концевой теполептид коллагена I типа
CTCAE	Общие терминологические критерии для неблагоприятных явлений
DLT	Ограничивающая дозу токсичность
dt-TGCT	Теносиновиальная гигантоклеточная опухоль диффузного типа
eCRF	Электронная индивидуальная регистрационная карта
ЭКГ	Элсктрокардиограмма
ECOG	Восточная кооперативная онкологическая группа
FDA	Управление по контролю за продуктами и лекарствами
FNA	Тонкоигольная аспирационная биопсия
GCP	Правила проведения качественных клинических исследований
GLP	Надлежащая лабораторная практика
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
IB	Брошюра исследователя
ICF	Форма информированного согласия
ICH	Международная конференция по гармонизации
IEC	Независимый этический комитет
IHC	Иммуногистохимия
IND	Исследуемое новое лекарственное средство (применение)
INR	Международное нормализационное отношение
IRB	Экспертный совет организации
IV	Внутривенный
LDH	Лактатдегидрогеназа
LVEF	Фракция выброса левого желудочка
MCH	Средний корпускулярный гемоглобин
MCHC	Концентрация среднего корпускулярного гемоглобина
MCV	Средний корпускулярный объем
MPT	Магниторезонансная визуализация

MTD	Максимальная переносимая доза
NCI	Национальный институт рака
NOAEL	Ненаблюдаемый уровень неблагоприятных воздействий
NTX	N-концевой телопептид
NYHA	Нью-Йоркская ассоциация кардиологов
ORR	Частота объективного ответа
PD	Прогрессирующее заболевание
PD	Фармакодинамика
PET	Позитронно-эмиссионная томография
PFS	Выживаемость без прогрессирования заболевания
PK	Фармакокинетика
PR	Частичный ответ
PRO	Регистрируемые пациентов исходы
PS	Общее состояние
PT	Протромбиновое время
PTT	Частичное тромбопластиновое время
PVNS	Пигментный виллезнонодулярный синовит
QTc	Скорректированный QT интервал
RBC	Эритроцит
RD	Рекомендуемая доза
RECIST	Критерии оценки ответа солидных опухолей
SAE	Серьезное неблагоприятное явление
SAP	План статистического анализа
SD	Стабильное заболевание
$t_{1/2}$	Время полужизни
TB	Туберкулез
TRAP5b	Устойчивая к тартрату кислая фосфатаза 5b
TVS	Показатель объема опухоли score
ULN	Верхняя граница нормы
V_{ss}	Объем распределения в равновесном состоянии
WBC	Лейкоцит

Приложение 1: График проведения оценок

Процедура ^{a, b}	Скрининг	фазы 1 и 2: цикл 1				Расширенный период лечения фазы 1/фаза 2 цикл 2 и последующие циклы		Период последующего наблюдения в конце лечения ^c	Длительный период последующего наблюдения ^c
	от суток - 28 до суток 0	Сутк и 1	Сутк и 2	Сутки 8	Сутки 15	Сутк и 1	Сутки 15		
	Неделя 0	Неделя 1		Недел я 2	Недел я 3	≥Неделя 4			
Информированное согласие	x								
Рассмотрение/подтверждение критериев включения	x								
История болезни/демографические данные	x								
Медицинский осмотр ^c	x							x	
Рост и масса ^d	x					x		x	
Показатели жизненно-важных функций ^e	x				x	x		x	
Общее состояние по шкале ECOG	x							x	
Скрининг лабораторных показателей ^f	x								
Клинические лабораторные показатели безопасности ^g	x				x	x		x	x
ЭКГ в 12 отведений ^h	x					x		x	
MPT пораженного сустава(ов) ⁱ	x							x	x
Серологический тест на беременность ^j	x							x	
Оценки по шкале Отгилви-Харрис/EQ-5D-5L ^k	x					x		x	x
Необязательные архивные образы опухолевой ткани ^l	x								
Необязательная синовиальная биопсия ^m	x								
Необязательное получение проб синовиальной жидкости ⁿ	x								
Получение образцов ADA ^o						x		x	x
Получение проб для PK и биомаркеров в сыворотке ^o					x	x		x	x
Получение проб CD14 ⁺ /16 ⁺ моноцитов ^p					x	x		x	x
Антинуклеарное антитело (ANA) ^q	x							x	
Введение исследуемого лекарственного средства FPA008 ^r						x		x	
Неблагоприятные явления	x-x							x	x ^t
Предшествовавшие/сопутствующие лекарственные средства	x-x							x	x ^u

Примечания к графику проведения оценок

а) Если не указано, процедуру необходимо завершать в течение ± 72 ч в запланированный момент времени и синхронизировать с сутками введения инфузии FPA008.

б) Любую клиническую оценку, лабораторное исследование или дополнительные неспецифические тесты можно получать в любой момент времени, при наличии клинических показаний.

в) Полный медицинский осмотр проводят при скрининге, сутки 1 2 цикла, 4, 6, на 30 сутки (± 7 суток) визита последующего наблюдения в конце лечения, и как определяет исследователь, в частности, после разрешения физических результатов. Целевые физические анализы следует проводить в любой момент времени по итогам регистрации АЕ.

г) Рост необходимо регистрировать только при скрининге. Массу необходимо регистрировать в цикле 1, сутки 1 и 15, и на сутки 1 последующих циклов и в визиты последующего наблюдения после завершения лечения.

д) Показатели жизненно важных функций включают пульс, артериальное давление, частоту дыхания и температуру в положении сидя. Измерение до дозы и после завершения в/в инфузии в следующие моменты времени: через 5, 15, 30 мин и 1 ч после дозы.

е) Скрининг лабораторных показателей для включения квантиферонового теста (на скрытую форму ТВ), и все женщины детородного возраста (включая тех, кто перенес перевязку маточных труб <6 месяцев от первой дозы FPA008) проходят серологический тест на беременность.

ж) Клинические лабораторные показатели безопасности (табл. 5).

Гематология, включая CBC с подсчетом форменных элементов, тромбоцитов, гемоглобина, гематокрита, RBC и индексов RBC.

Биохимия включает СК (креатинкиназу), AST (аспартаттрансаминазу), ALT (аланинтрансаминазу), тропонины (сердечный и скелетных мышц), изоферменты СК, диоксид углерода, билирубин (прямой и общий), BUN (азот мочевины крови), кальций, хлорид, креатинин, глюкозу, LDH (лактатдегидрогеназу), фосфат, калий, натрий, магний и в случае необходимости серологический тест на беременность. Дополнительные тесты можно проводить в любой момент времени при наличии клинических показаний.

Анализ мочи приводят только при скрининге и в визиты последующего наблюдения после завершения лечения и его можно повторять в любой момент времени при наличии клинических показаний.

Свертывание крови, включая INR, PTT и APTT.

h) Получение записей ЭКГ при скрининге приблизительно через 30 мин после дозирования на сутки 15 для всех циклов и на 30 сутки (± 7 суток) визита последующего наблюдения в конце лечения. Дополнительные регистрации ЭКГ можно проводить в любой момент времени, и/или если повышается СК или сердечный тропонин в сыворотке; в случае отклонения показателей от нормы (за исключением синусовой тахикардии) ЭКГ можно проводить (при наличии клинических показаний) до тех пор, пока отклонения от нормы не разрешатся или станут клинически стабильными. ЭКГ для каждого пациента необходимо проводить по возможности на одной и той же машине. Для сведения к минимуму вариабельности важно, чтобы пациенты находились в расслабленном положении в течение приблизительно минут перед каждой оценкой ЭКГ. Положение тела следует постоянно поддерживать для каждой оценки ЭКГ для предотвращения изменений частоты сердечных сокращений. Внешние отвлекающие факторы (например, телевидение, радио, беседы) следует избегать во время периода отдыха перед ЭКГ и во время регистрации показателей ЭКГ.

i) MPT пораженного сустава(ов) проводят во время скрининга и за 7 суток следующих моментов времени: недели 4 (C2D1), 8 (C3D1) и 16 (C5D1). Пациенты должны пройти MPT на 30 сутки (± 7 суток) и 90 сутки (± 7 суток) визиты последующего наблюдения после завершения лечения, если только его уже не прошли в течение предшествующих 6 недель, или если прогрессирование опухоли ранее определяли. Пациенты, у которых не наблюдают улучшения и которые входят в период длительного последующего наблюдения, должны проходить MPT каждые 14 недели (± 2 недели) в течение продолжительности ответа до улучшения, пациент получает местную терапию (например, резекцию, облучение), или начинают новую системную терапию до 52 недель после C1D1. Ответ на MPT оценивают с использованием RECIST 1.1 и TVS на основании независимой центральной радиологической экспертизы.

j) Все женщины детородного возраста (включая тех, кто перенес перевязку маточных труб за <6 месяцев до первой дозы FPA008) проходят серологический тест на беременность при скрининге и в визиты последующего наблюдения после завершения лечения.

к) Оценки по шкалам Огилви-Харрис и EQ-5D-5L проводят при скрининге, C1D15 (перед дозированием), C2D1 (перед дозированием), а затем на сутки 1 (перед дозированием) для всех последующих циклов до 24 недель или до тех пор, пока лечение досрочно не прекращают. Эти можно пропускать, если проводят за 6 недель до визитов последующего наблюдения после завершения лечения. За пациентами, у которых не наблюдают улучшения и которые входят в период длительного последующего наблюдения, следует наблюдать каждые 14 недель (± 2 недели) до улучшения, пациент получает местную терапию (например, резекцию, облучение), или начинают новую системную терапию, до 52 недели после C1D1.

l. Необязательные архивные образцы опухолевой ткани собирают при скрининге при наличии.

m) Необязательные синовиальные биопсии собирают при скрининге и до -2 суток до введения дозы C2D1.

n) Необязательный аспират синовиальной жидкости отбирают при скрининге и до -2 суток до введение дозы C2D1.

о) Образцы крови собирают на PK, ADA и PD. Ссылка на приложение 2 для моментов времени сбора.

р) Цельную кровь собирают и отправляют в течение ночи в испытательную лабораторию для анализа CD14⁺/16⁺ моноцитов. Ссылка на приложение 2 для моментов времени сбора.

q) Тестирование ANA проводят при скрининге и на 30 сутки (± 7 суток) визита последующего наблюдения в конце лечения.

г) Исследуемое лекарственное средство FPA008 вводят каждые 2 недели (± 3 суток) в циклах продолжительностью 28 суток в течение 24 недель. Инфузию FPA008 на сутки 1 цикла 2 можно проводить только после завершения окна DLT продолжительностью 28 суток. Все последующие инфузии можно вводить с окном ± 3 суток. Пациенты не должны получать 2 дозы FPA008 за 7 суток. Первая доза каждого цикла считается сутками 1 каждого цикла, циклы повторяют каждые 28 суток, если не делают перерыв в лечении. Пациенты могут делать перерыв в лечении с суток 1 последующего цикла при условии, что лечение на сутки 1 входит в 6 недель последнего лечения. FPA008 вводят в течение приблизительно 30 мин.

s) Проводимое на 30 сутки (± 7 суток), 60 сутки (± 7 суток) и 90 сутки (± 7 суток) после последней до-

зы исследуемого лечения для всех пациентов, которые завершают период лечения, или которые досрочно завершают. Все неблагоприятные явления (включая серьезные неблагоприятные явления) независимо от атрибуции регистрируют до 90 суток после последней дозы исследуемого лечения. За текущими неблагоприятными явлениями наблюдают до разрешения явления до исходной степени, исследователь оценивает явление как стабильное, существует удовлетворительное объяснение наблюдаемых изменений, пациент не посещает последующее наблюдение или пациент отзывает согласие.

t) Пациенты, у которых не наблюдали улучшение, должны продолжать участвовать в длительном последующем наблюдении после завершения периода последующего наблюдения в конце лечения. За пациентами необходимо наблюдать каждые 14 недель (± 2 недели) до улучшения, пациент получает местную терапию (например, резекцию, облучение), или начинают новую системную терапию до 52 недель после C1D1.

u) Только за текущими неблагоприятными явлениями, которые, как полагают, являются связанными с исследуемым лечением, следует наблюдать во время периода длительного последующего наблюдения.

v) Только местную терапию (например, резекцию, облучение) или новую системную терапию проводят в период длительного последующего наблюдения.

Приложение 2: Графическое представление исследования для сборов образцов крови на фармакокинетику, иммуногенность и фармакодинамику

Цикл исследования	Сутки исследования	Момент времени	Тип образца
Цикл 1	Сутки 1 (первая доза)	≤ 4 часов до инфузии	PK FPA008 (сыворотка)
			ADA (сыворотка)
			Биомаркеры в сыворотке (сыворотка)
			CD14+/CD16+ (цельная кровь)
		15 минут после завершения инфузии (± 5 минут)	FPA008 PK (сыворотка)
			Биомаркеры в сыворотке (сыворотка)
	Сутки 2	4 часа после завершения инфузии (± 5 минут)	FPA008 PK (сыворотка)
			Биомаркеры в сыворотке (сыворотка)
			CD14+/CD16+ (цельная кровь)
	Сутки 8	24 часа после инфузии (± 2 часа)	FPA008 PK (сыворотка)
			Биомаркеры в сыворотке (сыворотка)
			CD14+/CD16+ (цельная кровь)
	Сутки 15 (вторая доза)	≤ 4 часа до инфузии	FPA008 PK (сыворотка)
			ADA (сыворотка)
			Биомаркеры в сыворотке

			(сыворотка)
			CD14+/CD16+ (цельная кровь)
			15 минут после завершения инфузии (± 5 минут)
Цикл 2	Сутки 1 (первая доза)	≤ 4 часа до инфузии	FPA008 РК (сыворотка)
			ADA (сыворотка)
			Биомаркеры в сыворотке (сыворотка)
			CD14+/CD16+ (цельная кровь)
Цикл 3 и 5*	Сутки 1 (первая доза)	≤ 4 часа до инфузии	FPA008 РК (сыворотка)
			ADA (сыворотка)
			Биомаркеры в сыворотке (сыворотка)
		15 минут после завершения инфузии (± 5 минут)	FPA008 РК (сыворотка)
Длительное последующее наблюдение в конце лечения	Не применимо	Не применимо	FPA008 РК (сыворотка)
			ADA (сыворотка)
			Биомаркеры в сыворотке (сыворотка)
			CD14+/CD16+ (цельная кровь)

*15 мин после инфузии забор крови на РК не является обязательным, если не вводят FPA008.

Приложение 3: Общее состояние по шкале ECOG

Степень	Критерии общего состояния
0	Полностью активный, способный продолжать выполнять все действия, которые были до заболевания, без ограничения.
1	Ограниченный в физическом действии, но амбулаторный и способен выполнять работу легкого сидячего характера (легкая работа по дому, работа в офисе).
2	Амбулаторный и способный на все виды самообслуживания, но не способен выполнять какие-либо виды рабочей деятельности. До и приблизительно более 50% часов бодрствования.
3	Способный только на ограниченные виды самообслуживания, прикован к постели или креслу более 50% часов бодрствования.
4	Полностью нетрудоспособный. Не может продолжать обслуживать себя. Полностью прикован к постели или креслу.

Приложение 4: Шкала Огилви-Харрис для PVNS

Боль: Тяжелая (0 баллов)

Умеренная (1 балл)

Легкая (2 балла)

Отсутствует (3 балла)

Синовит/выпот:

Тяжелый (0 баллов)

Умеренный (1 балл)

Легкий (2 балла)

Отсутствует (3 балла)

Амплитуда движений (*нормальная=150°) >20% утрата (0 баллов)

10-20% утрата (1 балл)

0-10% утрата (2 балла)

Утрата отсутствует (3 балла)

*Пример: утрата 15° гибкости или разгибания=утрата 10% $(150-(150-15)/150)=10\%$

Функциональная способность

Минимальная активность (0 баллов)

Некоторая активность (1 балл)

Большинство видов активности (2 балла)

Все виды активности (3 балла)

Приложение 5: EQ-5D-5L

Под каждым заголовком, пожалуйста, отметьте галочкой одно поле, которое лучше описывает ваше здоровье сегодня.

Подвижность:

Я не испытываю проблем при ходьбе приблизительно

Я испытываю незначительные проблемы при ходьбе приблизительно

Я испытываю умеренные проблемы при ходьбе приблизительно

Я испытываю серьезные проблемы при ходьбе приблизительно

Я не способен пройти приблизительно

Самообслуживание:

Я не испытываю проблем мыться или одеваться

Я испытываю незначительные проблемы мыться или одеваться

Я испытываю умеренные проблемы мыться или одеваться

Я испытываю серьезные проблемы мыться или одеваться

Я не способен мыться или одеваться

Повседневная деятельность (например, работа, учеба, домашняя работа, семья или деятельность в свободное от работы время)

Я не испытываю проблем выполнять повседневную деятельность

Я испытываю незначительные проблемы выполнения повседневной деятельности

Я испытываю умеренные проблемы выполнения повседневной деятельности

Я испытываю серьезные проблемы выполнения повседневной деятельности

Я не способен выполнять повседневную деятельность

Боль/дискомфорт:

Я не испытываю боли или дискомфорта

Я испытываю незначительную боль или дискомфорт

Я испытываю умеренную боль или дискомфорт

Я испытываю сильную боль или дискомфорт

Я испытывают очень сильную боль или дискомфорт

Тревожность/депрессия:

Я не тревожный или не угнетенный

Я незначительно тревожный или угнетенный

Я умеренно тревожный или угнетенный

Я сильно тревожный или угнетенный

Я очень сильно тревожный или угнетенный

Авторы хотели бы знать, как хорошо или как плохо Вы сегодня себя чувствуете.

Эта шкала пронумерована от 0 до 100.

100 означает самое лучшее состояние здоровья, какое Вы можете представить.

0 означает самое худшее состояние здоровья, какое Вы можете представить.

Отметка X на шкале означает, как Вы чувствуете себя сегодня.

Теперь, пожалуйста, напишите выбранное Вами число на шкале в поле ниже.

Приложение 6: Ведение системных реакций гиперчувствительности

Персонал, вводящий исследуемое лекарственное средство, должен аномально следить за всеми пациентами на возможные системные реакции гиперчувствительности (например, генерализованную экзантему, крапивницу, парестезию, бронхоспазм, ощущение сильного сердцебиения) в течение первых 180 мин после инфузии, уделяя особое внимание таким пациентам со случаем в анамнезе астмы или системных реакций на инъекции аллергенов.

Все проявления системной гиперчувствительности регистрирует на соответствующей странице(ах) eCRF и идентифицируют как обусловленные реакцией гиперчувствительности.

Системные реакции гиперчувствительности ведут в соответствии с протоколами лечения фактически в исследовательском центре. В отсутствие такого протокола используют следующий ниже стандартный протокол лечения:

Клинически легкие реакции (например, генерализованная сыпь или зуд, крапивница) лечат в максимально короткие сроки Benadryl® (дифенгидрамина гидрохлоридом) от 25 до 50 мг, перорально или в/в по усмотрению исследователя. Период наблюдения увеличивают до более 3 ч, по мере необходимости.

сти, до тех пор, пока симптомы и признаки не разрешаются или стабилизируются. Пациенты, которые испытывали клинически легкую реакцию могут продолжать принимать вводимое исследуемое лекарственное средство.

Клинически умеренные реакции (например, гипотензия, нехватка дыхания, отек лица) лечат сразу же и применяют меры по оказанию поддержки, назначаемые с медицинской точки зрения (например, в/в жидкости, кортикостероиды, сосудосуживающие факторы, кислород, бронхолитики, дифенгидрамин и ацетаминофен). Проводят мониторинг показателей жизненно важных функций с 10-минутными интервалами до тех пор, пока они не нормализуются. Период наблюдения увеличивают до более 3 ч, при необходимости, до тех пор, пока симптомы и признаки не разрешаются. В случае клинически умеренной реакции пациент не должен получать дальнейшее лечение лекарственным средством.

Клинически тяжелые реакции (например, заметная гипотензия, обморок, тяжелый бронхоспазм, отечность языка или горла, значительная ангиодистрофия) лечат сразу же под непосредственным руководством исследователя и применяют меры по оказанию поддержки, назначаемые с медицинской точки зрения (например, в/в жидкости, кортикостероиды, сосудосуживающие факторы, кислород, бронхолитики, дифенгидрамин и ацетаминофен). За показателями жизненно важных функций и систем проводят мониторинг с минимальными 10-минутными интервалами при условии, что исследователь считает это необходимым для обеспечения безопасности пациента. В случае клинически тяжелой реакции пациент не должен получать дополнительное лечение исследуемым лекарственным средством.

Эти клинические классификации предназначены для рекомендованного лечения для пациентов, которые испытывают системные реакции гиперчувствительности. Эти классификации не используют для оценки степени тяжести явления системной гиперчувствительности в eCRF. Тяжесть таких явлений документируют по системе оценки, предоставленной в NCI CTCAE V4.03.

Предварительные данные этого спутывания демонстрируют, что у пациентов при лечении дозой до 1 мг/кг демонстрировали клиническое улучшение некоторых параметров в соответствии со шкалой Ogilvie-Harris для PVNS, включая:

- 1) уменьшение боли, например, от тяжелой (0 баллов) до отсутствия боли (3 балла),
- 2) увеличение амплитуды движения, например, от утраты более 20% до отсутствия утраты и
- 3) увеличение функциональной способности, например, от способный выполнять некоторую деятельность до способный выполнять всю деятельность.

Улучшающий эффект лечения также наблюдали в отношении оценки EQ-5D-5L как минимум некоторые из пациентов, получавших лечение характеризовались улучшенной способностью мыться и одеваться и других видов деятельности по самообслуживанию.

Таблица последовательностей

В табл. 5 предоставлены определенные последовательности, описываемые в настоящем описании. Все полипептидные последовательности и последовательности антител продемонстрированы без лидерных последовательностей, если не указано иное.

Таблица 5. Последовательности и описания

SE Q ID NO	Описание	Последовательность			
	hCSF1R (полноразмерный, без лидерной последовательности)	ipviepsvpe	lvvkpgatvt	lrcvngsve	wdgppsphwt
		lysdgsssil	stnnatfqnt	gtyrctepgd	plggsaaahl
		yvkdparpwn	vlagevvvfe	dqdallpchl	tdpvleagvs
		lvrvrgrplm	rhtnysfspw	hgftihrakf	iqsqdyqcsa
		lmggrkvmsi	sirlkvqkvi	pgppaltlvp	aelvvirgea
		aqivcsassv	dvnfdvflqh	nntklaipqq	sdfhnnryqk
		vltlnldqvd	fqhagnyscv	asnvqgkhst	smffrvvesa
		ynlssseqnl	iqevtvgegl	nlkvmveayp	glqgfnwtly
		gpfsdhqep	klandttkdt	yrhtftlspl	rlkpseagry
		sflarnpggw	raltfeltlr	yppevsivwt	fingsgtllc
		aasgyrqpnv	twlqcsghtd	rcdeaqlqv	wddpypevl
		qepfhkvtvq	slltvletlh	nqtyecrahn	svgsqswafi
		pisagahthp	pdeflftpvv	vacmsimall	llllllllyk
		ykqkpkqvvr	wkiiesyegn	sytfidptql	pynekwepr
		nnlqfgktlg	agafgkvvea	tafglgkeda	vlkvavkmlk
		stahadekea	lmselkimsh	lgqhenivnl	lgacthggpv
		lviteyccyg	dllnflrrka	eamlgpslsp	gqdppegvdy
		knihlekkyv	rrdsgfssgg	vdtyvemrpv	stssndsfs
		qdlkedgrp	lelrldlhfs	sqvaqgmafl	askncihrdv
		aarnvlltng	hvakigdfgl	ardimdsny	ivkgnarlpv

		kwwapesifd lvnskfylkv rptfqqicsf seleeessse	cvyvtqsdvw kdgyqmaqpa lqeqaqedrr hltcceggdi	sygillweif fapkniysim erdytnlpss aqpllqpunny	slglnpypgi qacwalepth srsqsgssss qfc
	hCSF1R (полноразмерный, +ли дерная последовательность)	mgpgvlllll rcvgngsvew tyrctepgdp qdallpcilt gftihrakfi gppaltlvpa ntklaipqqs snvggkhsts lkvmveaypg rhtftlslpr ppevsviwtf cdeaqvlqv qtyecrahns acmsimalll ytfidptqlp afglgkedav gqhenivnll amlgpslspg dtyvempvsv qvaqgmafla rdimndsnyi ygillweifs apkniysimq rdytnlpsss qpllqpunny	vatawhgqgi dgppsphwtl lggsaaihly dpvleagvs1 qsqdyqcsal elvrirgeaa dfhnnryqkv mffrvvesay lqgfnwtlyg lkpseagrys ingsgtllca ddpyevlsq vgsgswafip lllllllyky ynekweifprn lkvavkmlks gacthggpvl qdpeggvdyk tssndsfsq skncihrdva vkgnarlpvk lglnpypgil acwalepthr rsgsgsssss fc	pviempspel ysdgsssil vkdparpwnv vrvrgrplmr mggrkvmsis qivcsassvd ltlnldqvdf lnlsseqnli pfsdhqpepk flarnpggwr asgyppqpnvt epfhkvtvqs isagaththp kqkpyqvrw nlqfgktlga tahadekeal viteyccygd nihlekkyvr dldkedgrpl arnvlltng wmapesifdc vnskfylkv ptfqqicsfl eleessseh	vvkpgatvtl tnnatfqntg laqevvvfed htnysfspwh irlkvqkvip vnfdvflqhn qhagnyscva qevtvgegl lanattkdt altfeltlry wlqcsghtdr lltvetlehn deflftpvvv kiiesyegns gafgkvveat mselkimshl llnflrrkae rdsqfssqgv elrdllhfss vakigdfgla vytvqsdvws dgyqmaqpa qeqaqedrre ltcceggdia
	hCSF1R ECD.506	ipviempspe lysdgsssil yvkdparpwn lvrvrgrplm lmgrkvmsi aqivcsassv vltlnldqv ylnlsseqnl gpfsdhqpep sflarnpggw aasgyppqpnv qepfhkvtvq pisagah	lvvkpgatvt stnnatfqnt vlaqevvvfe rhtnysfspw sirlkvqkvi dvnfdvflqh fqhagnyscv iqevtvgegl klnattdt raltfeltlr twlqcsghtd slltvetleh	lrcvgngsve gtyrctepgd dqdallpcil hgftihrakf pgppaltlv nntklaipq asnvggkhst nlkvmveayp yrhtftlslp yppevsviwt rcdeaqvlqv nqtyecrahn	wdgppsphwt plggsaaihl tdpvleagvs iqsqdyqcsa aelvrirgea sdfhnnryqk smffrvvesa glqgfnwtly rlkpseagry fingsgtllc wddpyevls svsgswafi

	hCSF1R ECD-FC	ipviepsvpe lysdgsssil yvkdparpwn lvrvgrplm lmggrkvmsi aqivcsassv vltlnldqvd ylnlssegnl gpfsdhqpep sflarnpggw aasgyppqnv gepfhkvtvq pisagahEPK DTLMISRTPE TKPREQYNS PAPIEKTISK VKGFYPSDIA KLTVDKSRWQ	lvvkpgatvt stnnatfqnt vlaqevvvfe rhtnysfspw sirlkvqkvi dvnfdvflqh fqhagnyscv iqevtvgegl klanattkdt raltfeltlr twlqcsghd slltvetleh SSDKTHTCPP VTCVVVDVSH TYRVVSVLTV AKGQPREPQV VEWESNGQPE QGNVFCSCVM	lrcvngsve gtyrctepgd dqdalpcll hgftihrakf pgppaltlv nntklaipqg asnvgqkhst nlkvmveayp yrhtftslp yppevsviwt rcdeaqvlqv ngtyecrahn CPAPELLGGP EDPEVKFNWY LHQDWLNGKE YTLPPSRDEL NNYKTTPPVL HEALHNHYTQ	wdgppsphwt plggsaaihl tdpvleagvs iqsqdyqcsa aelvriргеа sdfhnnryqk smffrvvesa glqgfnwtyl rlkpseagry fingsgtllc wddpypevls svgsgswafi SVFLFPKPK VDGVEVHNAK YKCKVSNKAL TKNQVSLTCL DSDGSFFLYS KSLSLSPGK
	cynoCSF1R ECD (с лидерной последовательностью)	MGPGVLLLLL RCVNGSVEW TYRCTEPGDP QDALLPCLLT GFTIHRAKFI GPPALTLPVA TTKLAI PQRS SNVQKGKSTS LKVMVEAYPG RHTFTLSLPR PPEVSVI WTS CDEAQVLQVW QTYECRAHNS	VVTAWHGQGI DGPISPHWTL LGGSAAIHLY DPVLEAGVSL QGQDYQCSAL ELVRIRGEAA DFHDNRYQKV MFFRVVESAY LQGFWNTYLG LKPSEAGRYS INGSGTLLCA VDPHPEVLSQ VGSGSWAFIP	PVIEPSGPPEL YSDGPSSVLT VKDPAFPWNV VRLRGRPELLR MGSRKVMSIS QIVCSASNID LTLSLGQVDF LDLSSEQNLI PFSDHQPEPK FLARNPGGWR ASGYPPQPNVT EPFQKVTVQS ISAGAR	VVKPGETVTL TTNATFQNTR LAKEVVVFED HTNYSFSPWH IRLKVQKVIP VDFDVFLOHN QHAGNYSCVA QEVTVGEGLN LANATTKDTY ALTFELTLRY WLQCAGHTDR LLTAETLEHN
	cynoCSF1R ECD-FC (с лидерной последовательностью)	MGPGVLLLLL RCVNGSVEW TYRCTEPGDP QDALLPCLLT GFTIHRAKFI GPPALTLPVA TTKLAI PQRS SNVQKGKSTS LKVMVEAYPG RHTFTLSLPR PPEVSVI WTS	VVTAWHGQGI DGPISPHWTL LGGSAAIHLY DPVLEAGVSL QGQDYQCSAL ELVRIRGEAA DFHDNRYQKV MFFRVVESAY LQGFWNTYLG LKPSEAGRYS INGSGTLLCA	PVIEPSGPPEL YSDGPSSVLT VKDPAFPWNV VRLRGRPELLR MGSRKVMSIS QIVCSASNID LTLSLGQVDF LDLSSEQNLI PFSDHQPEPK FLARNPGGWR ASGYPPQPNVT	VVKPGETVTL TTNATFQNTR LAKEVVVFED HTNYSFSPWH IRLKVQKVIP VDFDVFLOHN QHAGNYSCVA QEVTVGEGLN LANATTKDTY ALTFELTLRY WLQCAGHTDR

		CDEAQVLQVW VDPHPFVLSQ EPFQKVTVQS LLTAETLEHN QTYECRAHNS VGSGSWAFIP ISAGARGSEP KSSDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMIS RTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDSGGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK
	Лидерная последовательность легкой цепи	METDTLLLWV LLLWVPGSTG
	Лидерная последовательность тяжелой цепи	MAVLGLLLCL VTFPSCVLS
	Вариабельная область тяжелой цепи Fab 0301	EVQLQQSGPE LVRPGASVKM SCKASGYTFT DNYMIWVKQS HGKSLEWIGD INPYNGGTTF NQKFKGKATL TVEKSSSTAY MQLNSLTSED SAVYYCARES PYFSNLYVMD YWQGTSTVTV SS
0	Вариабельная область легкой цепи Fab 0301	NIVLTQSPAS LAVSLGQRAT ISCKASQSVD YDGDNYMNWY QQKPGQPPKL LIYAASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLNIH PVEEDAATY YCHLSNEDLS TFGGGTKLEI K
1	Вариабельная область тяжелой цепи Fab 0302	EIQLQQSGPE LVKPGASVKM SCKASGYTFS DFNHWHVKQK PGQGLEWIGY INPYTDVTYV NEKFKGKATL TSDRSSSTAY MDLSSLTSED SAVYYCASYF DGTFDYALDY WQGTSTVTV S
2	Вариабельная область легкой цепи Fab 0302	DVVVTQTPAS LAVSLGQRAT ISCRASESVD NYGLSFMNWF QQKPGQPPKL LIYTASNLES GIPARFSGGG SRTDFTLTID PVEADDAATY FCQQSKELPW TFGGGTRLEI K
3	Вариабельная область тяжелой цепи Fab 0311	EIQLQQSGPD LMKPGASVKM SCKASGYIFT DYNMHWVKQN QGKSLEWMGE INPNNGVVVY NQKFKGTTL TVDKSSSTAY MDLHSLTSED SAVYYCTRAL YHSNFGWYFD SWGKGTTTLTV SS
4	Вариабельная область легкой цепи Fab 0311	DIVLTQSPAS LAVSLGQRAT ISCKASQSVD YDGDHNMWY QQKPGQPPKL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGADFTLTIH PVEEDAATY YCQQGNEDPW TFGGGTRLEI K
5	0301 CDR1 тяжелой цепи	GYTFTDNYMI
6	0301 CDR2 тяжелой цепи	DINPYNGGTT FNQKFKG
7	0301 CDR3 тяжелой цепи	ESPYFSNLYV MDY
8	0301 CDR1 легкой цепи	KASQSVDYDG DNYMN
9	0301 CDR2 легкой цепи	AASNLES

0	0301 CDR3 легкой цепи	HLSNEDLST
1	0302 CDR1 тяжелой цепи	GYTFSDFNH
2	0302 CDR2 тяжелой цепи	YINPYTDVTV YNEKFKG
3	0302 CDR3 тяжелой цепи	YFDGTFDYAL DY
4	0302 CDR1 легкой цепи	RASESVDNYG LSEFMN
5	0302 CDR2 легкой цепи	TASNLES
6	0302 CDR3 легкой цепи	QQSKELPWT
7	0311 CDR1 тяжелой цепи	GYIFTDYNMH
8	0311 CDR2 тяжелой цепи	EINPNNGVVV YNQKFKG
9	0311 CDR3 тяжелой цепи	ALYHSNFGWY FDS
0	0311 CDR1 легкой цепи	KASQSVDYDG DSHMN
1	0311 CDR2 легкой цепи	TASNLES
2	0311 CDR3 легкой цепи	QQGNEDPWT
3	Тяжелая цепь cAb 0301	EVQLQQSGPE LVRPGASVKM SCKASGYTFT DNYMIWVKQS HGKSLIEWIGD INPYNGGTTF NQKFKGKATL TVEKSSSTAY MQLNSLTSED SAVYYCARES PYFSNLYVMD YWGQGTSTTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSSLGT KTYTCNVDHK PSNTKVDKRV ESKYGPPCPP CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMSRTPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK
4	Легкая цепь cAb 0301	NIVLTQSPAS LAVSLGQRAT ISCKASQSVD YDGDNYMNWY QQKPGQPPKL LIYAASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLNIH PVEEEDAATY YCHLSNEDLS TFGGGTKLEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS

		GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
5	Тяжелая цепь cAb 0302	EIQIQQSGPE LVKPGASVKM SCKASGYTFS DFNHWWVKQK PGQGLEWIGY INPYTDVTYV NEKFKGKATL TSDRSSSTAY MDLSSLTSED SAVYYCASYF DGTFDYALDY WGQGTSTITS SASTKGPSVF FLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTK TYTCNVDHKP SNTKVDKRV SKYGPCCPPC PAPEFLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY TLPSSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSLGK
6	Легкая цепь cAb 0302	DVVVTQTPAS LAVSLGQRAT ISCRASESVD NYGLSFMNWF QQKPGQPPKL LIYTASNLES GIPARFSGGG SRTDFTLTID PVEADDAATY FCQQSKELPW TFGGGTRLEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
7	Тяжелая цепь cAb 0311	EIQIQQSGPD LMKPGASVKM SCKASGYIFT DYNMHWVKQN QGKSLSEWMGE INPNNGVVYV NQKFKGTTL TVDKSSSTAY MDLHSLTSED SAVYYCTRAL YHSNFGWYFD SWGKGTTTLTV SSASTKGPSV FFLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV TVPSSSLGKT KTYTCNVDHK PSNTKVDKRV ESKYGPCCPP CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK
8	cAb 0311 легкая цепь	DIVLTQSPAS LAVSLGQRAT ISCKASQSVD YDGDHNMWY QQKPGQPPKL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGADFTLTIH PVEEEDAATY YCQQGNEDPW TFGGGTRLEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
9	Вариабельная область тяжелой цепи h0301-H0	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT DNYMIWVRQA PGQGLEWMGD INPYNGGTTF NQKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARES PYFSNLYVMD YWGQGTILTV SS
	Вариабельная	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT DNYMIWVRQA

0	область тяжелой цепи h0301-H1	PGQGLEWMGD INPYNGGTF NQKFKGRVTI TVDKSTSTAY MELSSLRSSED TAVYYCARES PYFSNLYVMD YWGQGTTLVTV SS
1	Вариабельная область тяжелой цепи h0301-H2	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT DNYMIWVRQA PGQGLEWIGD INPYNGGTF NQKFKGRATL TVDKSTSTAY MELSSLRSSED TAVYYCARES PYFSNLYVMD YWGQGTTLVTV SS
2	Вариабельная область тяжелой цепи h0302-H1	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFS DFNHWWVRQA PGQGLEWMGY INPYTDVTVY NEKFKGRVTI TSDKSTSTAY MELSSLRSSED TAVYYCASYF DGTFDYALDY WGQGTTLVTVS S
3	Вариабельная область тяжелой цепи h0302-H2	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFS DFNHWWVRQA PGQGLEWIGY INPYTDVTVY NEKFKGRATL TSDKSTSTAY MELSSLRSSED TAVYYCASYF DGTFDYALDY WGQGTTLVTVS S
4	Вариабельная область тяжелой цепи h0311-H1	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYIFT DYNMHWVRQA PGQGLEWMGE INPNNGVVYVY NQKFKGRVTI TVDKSTSTAY MELSSLRSSED TAVYYCTRAL YHSNFGWYFD SWGQGTTLVTV SS
5	Вариабельная область тяжелой цепи h0311-H2	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYIFT DYNMHWVRQA PGQGLEWMGE INPNNGVVYVY NQKFKGTTTL TVDKSTSTAY MELSSLRSSED TAVYYCTRAL YHSNFGWYFD SWGQGTTLVTV SS
6	Вариабельная область легкой цепи h0301-L0	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCASQSVD YDGDNYMNWY QQKPGQAPRL LIYAASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCHLSNEDLS TFGGGTKVEI K
7	Вариабельная область легкой цепи h0301-L1	NIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCASQSVD YDGDNYMNWY QQKPGQAPRL LIYAASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCHLSNEDLS TFGGGTKVEI K
8	Вариабельная область легкой цепи h0302-L0	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGLSFMNWF QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQSKELPW TFGQGTKVEI K
9	Вариабельная область легкой цепи h0302-L1	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGLSFMNWF QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SRTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQSKELPW TFGQGTKVEI K
0	Вариабельная область легкой цепи h0302-L2	EIVVTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGLSFMNWF QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SRTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQSKELPW TFGQGTKVEI K
1	Вариабельная область легкой цепи h0311-L0	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCASQSVD YDGD SHMNWY QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQGNEDPW TFGQGTKVEI K
2	Вариабельная область легкой цепи h0311-L1	DIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCASQSVD YDGD SHMNWY QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGADFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQGNEDPW TFGQGTKVEI K
3	Тяжелая цепь h0301-H0	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT DNYMIWVRQA PGQGLEWMGD INPYNGGTF NQKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSSED TAVYYCARES PYFSNLYVMD YWGQGTTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT

		VSWNSGALTS KTYTCNV DHK SVFLFPPKPK VDGVEVHNAK YKCKVSNKGL TKNQVSLTCL DSDGSFFLYS KSLSLSLGK	GVHTFPAVLQ PSNTKV D KRV DTLMISRTPE TKPREEQFNS PSSIEKTISK VKGFYPSDIA RLTVDKSRWQ	SSGLYSLSSV ESKYGPPCPP VTCVVVDVSQ TYRVVSVLTV AKGQPREPQV VEWESNGQPE EGNVFSCSVM	VTVPSSSLGT CPAPEFLGGP EDPEVQFNWY LHQDWLNGKE YTLPPSQEEM NNYKTTPPVL HEALHNHYTQ
4	Тяжелая цепь h0301-H1	QVQLVQSGAE PGQGLEWMGD MELSSLRSED SSASTKGPSV VSWNSGALTS KTYTCNV DHK SVFLFPPKPK VDGVEVHNAK YKCKVSNKGL TKNQVSLTCL DSDGSFFLYS KSLSLSLGK	VKKPGSSVKV INPYNGGTTF TAVYYCARES FPLAPCSRST GVHTFPAVLQ PSNTKV D KRV DTLMISRTPE TKPREEQFNS PSSIEKTISK VKGFYPSDIA RLTVDKSRWQ	SCKASGYTFT NQKFKGRVTI PYFSNLYVMD SESTAALGCL SSGLYSLSSV ESKYGPPCPP VTCVVVDVSQ TYRVVSVLTV AKGQPREPQV VEWESNGQPE EGNVFSCSVM	DNYMIWVRQA TVDKSTSTAY YWGQGT LVTV VKDYFPEPVT VTVPSSSLGT CPAPEFLGGP EDPEVQFNWY LHQDWLNGKE YTLPPSQEEM NNYKTTPPVL HEALHNHYTQ
5	Тяжелая цепь h0301-H2	QVQLVQSGAE PGQGLEWIGD MELSSLRSED SSASTKGPSV VSWNSGALTS KTYTCNV DHK SVFLFPPKPK VDGVEVHNAK YKCKVSNKGL TKNQVSLTCL DSDGSFFLYS KSLSLSLGK	VKKPGSSVKV INPYNGGTTF TAVYYCARES FPLAPCSRST GVHTFPAVLQ PSNTKV D KRV DTLMISRTPE TKPREEQFNS PSSIEKTISK VKGFYPSDIA RLTVDKSRWQ	SCKASGYTFT NQKFKGRATL PYFSNLYVMD SESTAALGCL SSGLYSLSSV ESKYGPPCPP VTCVVVDVSQ TYRVVSVLTV AKGQPREPQV VEWESNGQPE EGNVFSCSVM	DNYMIWVRQA TVDKSTSTAY YWGQGT LVTV VKDYFPEPVT VTVPSSSLGT CPAPEFLGGP EDPEVQFNWY LHQDWLNGKE YTLPPSQEEM NNYKTTPPVL HEALHNHYTQ
6	Тяжелая цепь H0302-H1	QVQLVQSGAE PGQGLEWMGY MELSSLRSED SASTKGPSVF SWNSGALTSG TYTCNV D HKP VFLFPPKPKD DGVEVHNAKT KCKVSNKGLP KNQVSLTCLV	VKKPGSSVKV INPYTDVTVY TAVYYCASYF PLAPCSRSTS VHTFPAVLQS SNTKV D KRV E TLMISRTPEV KPREEQFNST SSIEKTISKA KGFYPSDIAV	SCKASGYTFS NEKFKGRVTI DGTFDYALDY ESTAALGCLV SGLYSLSSVV SKYGPPCPPC TCVVVDVSQE YRVVSVLTVL KGQPREPQVY EWESNGQPEN	DFNIHWVRQA TSDKSTSTAY WGQGT LVTVS KDYFPEPVTV TVPSSSLGTK PAPEFLGGPS DPEVQFNWYV HQDWLNGKEY TLPPSQEEMT NYKTTPPVLD

		SDGSFFLYSR SLSLSLGK	LTVDKSRWQE	GNVFSCSVMH	EALHNHYTQK
7	Тяжелая цепь H0302-H2	QVQLVQSGAE PGQGLEWIGY MELSSLRSED SASTKGPSVF SWNSGALTSG TYTCNVDPHKP VFLFPPKPKD DGVEVHNAKT KCKVSNKGLP KNQVSLTCLV SDGSFFLYSR SLSLSLGK	VKKPGSSVKV INPYTDVTYV TAVYYCASYF PLAPCSRSTS VHTFPAVLQS SNTKVDKRVE TLMISRTPEV KPREEQFNST SSIEKTISKA KGFYPSDIAV LTVDKSRWQE	SCKASGYTFS NEKFKGRATL DGTFDYALDY ESTAALGCLV SGLYSLSSV SKYGPPCPPC TCVVVDVSQE YRVVSVLTVL KGQPREPQVY EWESNGQPEN GNVFSCSVMH	DFNIHWVRQA TSDKSTSTAY WGQGTLLTVS KDYFPEPVTV TVPSSSLGTK PAPEFLGGPS DPEVQFNWYV HQDWLNGKEY TLPPSQEEMT NYKTTFPVLD EALHNHYTQK
8	Тяжелая цепь H0311-H1	QVQLVQSGAE PGQGLEWMGE MELSSLRSED SSASTKGPSV VSWNSGALTS KTYTCNVDPHK SVFLFPPKPK VDGVEVHNAK YKCKVSNKGL TKNQVSLTCL DSDGSFFLYS KSLSLSLGK	VKKPGSSVKV INPNNGVVVY TAVYYCTRAL FPLAPCSRST GVHTFPAVLQ PSNTKVDKRV DTLMISRTPE TKPREEQFNS PSSIEKTISK VKGFPDIA RLTVDKSRWQ	SCKASGYIFT NQKFKGRVTI YHSNFGWYFD SESTAALGCL SSGLYSLSSV ESKYGPPCPP VTCVVVDVSQ TYRVVSVLTV AKGQPREPQV VEWESNGQPE EGNVFSCSVM	DYNMHWVRQA TVDKSTSTAY SWGQGTLLTV VKDYFPEPVT VTVPSSSLGT CPAPEFLGGP EDPEVQFNWY LHQDWLNGKE YTLPPSQEEM NNYKTTPPVL HEALHNHYTQ
9	Тяжелая цепь H0311-H2	QVQLVQSGAE PGQGLEWMGE MELSSLRSED SSASTKGPSV VSWNSGALTS KTYTCNVDPHK SVFLFPPKPK VDGVEVHNAK YKCKVSNKGL TKNQVSLTCL DSDGSFFLYS KSLSLSLGK	VKKPGSSVKV INPNNGVVVY TAVYYCTRAL FPLAPCSRST GVHTFPAVLQ PSNTKVDKRV DTLMISRTPE TKPREEQFNS PSSIEKTISK VKGFPDIA RLTVDKSRWQ	SCKASGYIFT NQKFKGTTL YHSNFGWYFD SESTAALGCL SSGLYSLSSV ESKYGPPCPP VTCVVVDVSQ TYRVVSVLTV AKGQPREPQV VEWESNGQPE EGNVFSCSVM	DYNMHWVRQA TVDKSTSTAY SWGQGTLLTV VKDYFPEPVT VTVPSSSLGT CPAPEFLGGP EDPEVQFNWY LHQDWLNGKE YTLPPSQEEM NNYKTTPPVL HEALHNHYTQ
0	Легкая цепь h0301-L0	EIVLTQSPAT QQKPGQAPRL SLEPEDFAVY IFPPSDEQLK	LSLSPGERAT LIYAASNLES YCHLSNEDLS SGTASVVCLL	LSCKASQSDV GIPARFSGSG TFGGGTKVEI NNFYPREAKV	YDGDNYMNWY SGTDFTLTIS KRTVAAPSVF QWKVDNALQS

		GNSQESVTEQ DSKDSTYSLs STLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
1	Легкая цепь h0301-L1	NIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCKASQSVD YDGDNYMNWY QQKPGQAPRL LIYAASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCHLSNEDLS TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLs STLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
2	Легкая цепь H0302-L0	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGLSFMNWF QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQSKELPW TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLs STLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
3	Легкая цепь H0302-L1	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGLSFMNWF QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SRTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQSKELPW TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLs STLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
4	Легкая цепь H0302-L2	EIVVTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGLSFMNWF QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SRTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQSKELPW TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLs STLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
5	Легкая цепь H0311-L0	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCKASQSVD YDGDSHMNWY QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQGNEDPW TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLs STLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
6	Легкая цепь H0311-L1	DIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCKASQSVD YDGDSHMNWY QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGADFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQGNEDPW TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLs STLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
7	CSF1 человека	EEVSEYCSHM TSGHLQSLQ RLIDSQMETs CQITFEFVDQ EQLKDPVCYL KKAFLLVQDI MEDTMRFRDN TPNAIAIVQL QELSLRLKSC FTKDYEEDHK ACVRTFYETP LQLLEKVKNV FNETKNLLDK DWNIFSKNCN NSFAECSSQG HERQSEGS

8	IL-34 человека		NEPLEMWPLT QNEECTVTGF LRDKLQYRSR LQYMKHYFPI NYKISVPYEG VFRIANVTRL QRAQVSEREL RYLWVLVSLATESVQDVLL EGHPSWKYLQ EVQTLNLLNVQ QGLTDVEVSP KVESVLSLLN APGPNLKLVR PKALLDNCFR VMELLYCSCC KQSSVLNWQD CEVPSPQSCS PEPSLQYAAT QLYPPPPWSP SSPPHSTGSV RVPRAQGEGL LP
9	FR1 акцептора человека	A	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKAS
0	FR2 акцептора человека	A	WVRQAPGQGL EWMG
1	FR3 акцептора человека	A	RVTITADKST STAYMELSSL RSEDТАVYYC AR
2	FR4 акцептора человека	A	WGQGTЛTVTS S
3	FR1 акцептора человека	B	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKAS
4	FR2 акцептора человека	B	WVRQAPGQGL EWMG
5	FR3 акцептора человека	B	RVTITADKST STAYMELSSL RSEDТАVYYC AR
6	FR4 акцептора человека	B	WGQGTЛTVTS S
7	FR1 акцептора человека	C	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKAS
8	FR2 акцептора человека	C	WVRQAPGQGL EWMG
9	FR3 акцептора человека	C	RVTITADKST STAYMELSSL RSEDТАVYYC AR
0	FR4 акцептора человека	C	WGQGTЛTVTS S
1	FR1 акцептора человека	D	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSC
2	FR2 акцептора человека	D	WYQQKPGQAP RLLIY
3	FR3 акцептора человека	D	GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YC
4	FR4 акцептора человека	D	FGGGTKVEIK
5	FR1 акцептора человека	E	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSC
	FR2 акцептора человека	E	WYQQKPGQAP RLLIY

6	человека	
7	FR3 акцептора человека	E GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YC
8	FR1 акцептора человека	F FGQGTKVEIK
9	FR2 акцептора человека	F EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSC
0	FR3 акцептора человека	F WYQQKPGQAP RLLIY
1	FR4 акцептора человека	F GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YC
2	FR1 акцептора человека	F FGQGTKVEIK
3	mCSF1R ECD-Fc	APVIEPSGPE LVVEPGETVT LRCVSNNGSVE WDGPISPYWT LDPEPSGSTL TTPHKTFKNT GTYRCTELED FMAGSTTIHL YVKDPAHSWN LLAQEVTVVE GQEAFLPCLI TDPALKDSVS LMREGGRQVL RKTIVFFSPW RGFIIRKAKV LDSNTYVCKT MVNGRESTST GIWLKVNVRVH PEPPQIKLEP SKLVIRGEA AQIVCSATNA EVGFNVILKR GDTKLEIPLN SDFQDNYYKK VRALSLNAVD FQDAGIYSCV ASNDVGTRTA TMNFQVVES YLNLTSQSL LQEVSVGDSL ILTVHADAYP SIQHYNWTYL GPFFEDQRKL EFITQRAIYR YTFKLFLNRV KASEAGQYFL MAQNKAGWNN LTFELTLRYP PEVSVTWMPV NGSDVLFCDV SGYPQPSVTW MECRGHTDRC DEAAQALQWVN DTHPEVLSQK PFDKVIQSQ LPIGTLKHNH TYFCKTHNSV GNSSQYFRAV SLGQSKQEPK SSDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTPPV L DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSV HEALHNHYTQ KSLSLSPGK
4	S241P IgG4 человека	ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSVVV VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPFCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LMSRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPFSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSV MHE ALHNHYTQKS LSLSLGK
5	Igk человека	RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLSKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения пигментированного виллонодулярного синовита (PVNS) у индивида, включающий введение индивиду 1-4 мг/кг антитела, которое связывается с CSF1R человека, где антитело выбрано из:

а) антитела, содержащего тяжелую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 39, и легкую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 46;

б) антитела, содержащего тяжелую цепь, содержащую CDR1 тяжелой цепи (HC) с последовательностью SEQ ID NO: 15, CDR2 HC с последовательностью SEQ ID NO: 16 и CDR3 HC с последовательностью SEQ ID NO: 17, и легкую цепь, содержащую CDR1 легкой цепи (LC) с последовательностью SEQ ID NO: 18, CDR2 LC с последовательностью SEQ ID NO: 19 и CDR3 LC с последовательностью SEQ ID NO: 20; и

с) антитела, содержащего тяжелую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 53, и легкую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 60.

2. Способ по п.1, включающий введение индивиду 1, 2 или 4 мг/кг антитела.

3. Способ по п.1 или 2, где антитело вводят один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели или один раз в месяц.

4. Способ по любому из предыдущих пунктов, включающий введение 3 или 4 мг/кг антитела индивиду, где объем опухоли PVNS уменьшается по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по

меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70% после введения по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти или по меньшей мере десяти доз антитела, которое связывается с CSF1R.

5. Способ по п.4, где объемом опухоли является объем опухоли в одном суставе.

6. Способ по п.5, где один сустав выбран из тазобедренного и коленного сустава.

7. Способ по п.4, где объемом опухоли является общий объем опухоли во всех суставах, пораженных PVNS.

8. Способ по любому из предыдущих пунктов, где перед введением первой дозы антитела индивид получал первую терапию, выбранную из хирургической синовэктомии, лучевой терапии, радиоизотопной синовэктомии и эндопротезирования суставов.

9. Способ по п.8, где PVNS рецидивировал или прогрессировал после первой терапии.

10. Способ по любому из пп.1-7, где антитело вводят до проведения терапии, выбранной из хирургической синовэктомии, лучевой терапии, радиоизотопной синовэктомии и эндопротезирования суставов, или в котором опухоль является неоперабельной.

11. Способ по любому из предыдущих пунктов, где индивид ранее не получал лечения ингибитором CSF1R.

12. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело, которое связывается с CSF1R человека, блокирует связывание CSF1 человека и/или IL-34 человека с CSF1R человека.

13. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело, которое связывается с CSF1R человека, ингибирует лиганд-индуцированное фосфорилирование CSF1R человека *in vitro*.

14. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело представляет собой гуманизированное антитело.

15. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 53, и легкую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 60.

16. Способ по любому из пп.1-14, где антитело выбрано из Fab, Fv, scFv, Fab' и (Fab')₂.

17. Способ по любому из пп.1-16, где у больного отмечалось одно или несколько из следующего:

(a) снижение боли в суставах;

(b) повышение диапазона движений в суставе и

(c) повышение функциональной способности сустава.

18. Применение антитела, которое связывается с CSF1R человека, для уменьшения боли в суставах у индивида с пигментированным villonodularным синовитом (PVNS), где антитело выбрано из:

а) антитела, содержащего тяжелую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 39, и легкую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 46;

б) антитела, содержащего тяжелую цепь, содержащую CDR1 тяжелой цепи (HC) с последовательностью SEQ ID NO: 15, CDR2 HC с последовательностью SEQ ID NO: 16 и CDR3 HC с последовательностью SEQ ID NO: 17, и легкую цепь, содержащую CDR1 легкой цепи (LC) с последовательностью SEQ ID NO: 18, CDR2 LC с последовательностью SEQ ID NO: 19 и CDR3 LC с последовательностью SEQ ID NO: 20; и

с) антитела, содержащего тяжелую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 53, и легкую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 60.

19. Применение по п.18, где антитело, которое связывается с CSF1R человека, блокирует связывание CSF1 человека и IL-34 человека с CSF1R человека.

20. Применение по п.18 или 19, где антитело, которое связывается с CSF1R человека, ингибирует лиганд-индуцированное фосфорилирование CSF1R человека *in vitro*.

21. Применение по любому из пп.18-20, где антитело представляет собой гуманизированное антитело.

22. Применение по любому из пп.18-21, где антитело содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 53, и легкую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 60.

23. Применение по любому из пп.18-21, где антитело выбрано из Fab, Fv, scFv, Fab' и (Fab')₂.

24. Применение по любому из пп.18-23, где антитело вводят индивиду один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели или один раз в месяц.

25. Применение по любому из пп.18-24, где объем опухоли PVNS уменьшается по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70% после введения по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти или по меньшей мере десяти доз антитела, которое связывается с CSF1R человека.

26. Применение по п.25, где объемом опухоли является объем опухоли в одном суставе.

27. Применение по п.26, где один сустав выбран из тазобедренного и коленного сустава.

28. Применение по п.27, где объемом опухоли является общий объем опухоли во всех суставах, пораженных PVNS.

29. Применение по любому из пп.18-28, где до введения индивиду первой дозы антитела индивид

получал первую терапию, выбранную из хирургической синовэктомии, лучевой терапии, радиоизотопной синовэктомии и эндопротезирования суставов.

30. Применение по п.29, где PVNS рецидивировал или прогрессировал после первой терапии.

31. Применение по любому из пп.18-28, где антитело вводят перед проведением терапии, выбранной из хирургической синовэктомии, лучевой терапии, радиоизотопной синовэктомии и эндопротезирования суставов, или в котором опухоль является неоперабельной.

32. Применение по любому из пп.18-31, где индивид ранее не получал лечения ингибитором CSF1R.

33. Применение по любому из пп.18-32, где у индивида дополнительно увеличивается диапазон подвижности в суставе и/или повышается функциональная способность сустава.

34. Применение по любому из пп.18-33, где у больного отмечалось одно или несколько из следующего:

- (a) снижение боли в суставах;
- (b) повышение диапазона движений в суставе и
- (c) повышение функциональной способности сустава.

35. Антитело, которое связывается с CSF1R человека, для уменьшения боли в суставах у индивида с пигментированным villonodularным синовитом (PVNS), где антитело выбрано из:

a) антитела, содержащего тяжелую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 39, и легкую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 46;

b) антитела, содержащего тяжелую цепь, содержащую CDR1 тяжелой цепи (HC) с последовательностью SEQ ID NO: 15, CDR2 HC с последовательностью SEQ ID NO: 16 и CDR3 HC с последовательностью SEQ ID NO: 17, и легкую цепь, содержащую CDR1 легкой цепи (LC) с последовательностью SEQ ID NO: 18, CDR2 LC с последовательностью SEQ ID NO: 19 и CDR3 LC с последовательностью SEQ ID NO: 20; и

c) антитела, содержащего тяжелую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 53, и легкую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 60.

36. Антитело по п.35, где антитело, которое связывается с CSF1R человека, блокирует связывание CSF1 человека и IL-34 человека с CSF1R человека.

37. Антитело по п.35 или 36, где антитело, которое связывается с CSF1R человека, ингибирует лиганд-индуцированное фосфорилирование CSF1R человека *in vitro*.

38. Антитело по любому из пп.35-37, где антитело представляет собой гуманизированное антитело.

39. Антитело по любому из пп.35-38, где антитело содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 53, и легкую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 60.

40. Антитело по любому из пп.35-38, где антитело выбрано из Fab, Fv, scFv, Fab' и (Fab')₂.

41. Антитело по любому из пп.35-40, где антитело вводят индивиду один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели или один раз в месяц.

42. Антитело по любому из пп.35-41, в котором объем опухоли PVNS уменьшается по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70% после введения по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти или по меньшей мере десяти доз антитела, которое связывается с CSF1R человека.

43. Антитело по п.42, где объемом опухоли является объем опухоли в одном суставе.

44. Антитело по п.43, где один сустав выбран из тазобедренного и коленного сустава.

45. Антитело по п.42, где объемом опухоли является общий объем опухоли во всех суставах, пораженных PVNS.

46. Антитело по любому из пп.35-45, где до введения индивиду первой дозы антитела индивид получал первую терапию, выбранную из хирургической синовэктомии, лучевой терапии, радиоизотопной синовэктомии и эндопротезирования суставов.

47. Антитело по п.46, где PVNS рецидивировал или прогрессировал после первой терапии.

48. Антитело по любому из пп.35-45, где антитело вводят перед проведением терапии, выбранной из хирургической синовэктомии, лучевой терапии, радиоизотопной синовэктомии и эндопротезирования суставов, или в котором опухоль является неоперабельной.

49. Антитело по любому из пп.35-48, где индивид ранее не получал лечения ингибитором CSF1R.

50. Антитело по любому из пп.35-49, где у индивида дополнительно увеличивается диапазон подвижности в суставе и/или повышается функциональная способность сустава.

51. Антитело по любому из пп.35-50, где у больного отмечалось одно или несколько из следующего:

- (a) снижение боли в суставах;
- (b) повышение диапазона движений в суставе и
- (c) повышение функциональной способности сустава.

Ab ID	цепи L/H	CDRH1																				alt. CDRH1	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
сAb0301	Исходное	E	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	S	S	V	K	V	S	C
акцептор А человека		E	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	S	S	V	K	V	S	C
Ab1	h0301-L0H0	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	S	S	V	K	V	S	C
Ab2	h0301-L0H1	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	S	S	V	K	V	S	C
Ab3	h0301-L0H2	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	S	S	V	K	V	S	C
Ab4	h0301-L1H0	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	S	S	V	K	V	S	C
Ab5	h0301-L1H1	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	S	S	V	K	V	S	C
Ab6	h0301-L1H2	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	S	S	V	K	V	S	C
сAb0302	Исходное	E	I	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	S	S	V	K	V	S	C
акцептор В человека		E	I	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	S	S	V	K	V	S	C
Ab7	h0302-L0H1	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	S	S	V	K	V	S	C
Ab8	h0302-L1H1	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	S	S	V	K	V	S	C
Ab9	h0302-L2H1	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	S	S	V	K	V	S	C
Ab10	h0302-L0H2	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	S	S	V	K	V	S	C
Ab11	h0302-L1H2	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	S	S	V	K	V	S	C
Ab12	h0302-L2H2	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	S	S	V	K	V	S	C
сAb 0311	Исходное	E	I	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	S	S	V	K	V	S	C
акцептор С человека		E	I	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	S	S	V	K	V	S	C
Ab13	h0311-L0H1	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	S	S	V	K	V	S	C
Ab14	h0311-L1H1	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	S	S	V	K	V	S	C
Ab15	h0311-L0H2	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	S	S	V	K	V	S	C
Ab16	h0311-L1H2	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	S	S	V	K	V	S	C

Фиг. 1А

Ab ID	цепи L/H	CDRH2																				seq ID
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
сAb0301	Исходное	S	L	E	W	I	G	D	I	N	P	Y	N	G	G	G	T	T	F	N	Q	9
акцептор А человека		S	L	E	W	I	G	D	I	N	P	Y	N	G	G	G	T	T	F	N	Q	9
Ab1	h0301-L0H0	G	L	E	W	M	G	D	I	N	P	Y	N	G	G	G	T	T	F	N	Q	39
Ab2	h0301-L0H1	G	L	E	W	M	G	D	I	N	P	Y	N	G	G	G	T	T	F	N	Q	40
Ab3	h0301-L0H2	G	L	E	W	M	G	D	I	N	P	Y	N	G	G	G	T	T	F	N	Q	41
Ab4	h0301-L1H0	G	L	E	W	M	G	D	I	N	P	Y	N	G	G	G	T	T	F	N	Q	39
Ab5	h0301-L1H1	G	L	E	W	M	G	D	I	N	P	Y	N	G	G	G	T	T	F	N	Q	40
Ab6	h0301-L1H2	G	L	E	W	M	G	D	I	N	P	Y	N	G	G	G	T	T	F	N	Q	41
сAb0302	Исходное	G	L	E	W	I	G	D	I	N	P	Y	N	G	G	G	T	T	F	N	Q	11
акцептор В человека		G	L	E	W	I	G	D	I	N	P	Y	N	G	G	G	T	T	F	N	Q	11
Ab7	h0302-L0H1	G	L	E	W	M	G	D	I	N	P	Y	N	G	G	G	T	T	F	N	Q	73-76
Ab8	h0302-L1H1	G	L	E	W	M	G	D	I	N	P	Y	N	G	G	G	T	T	F	N	Q	42
Ab9	h0302-L2H1	G	L	E	W	M	G	D	I	N	P	Y	N	G	G	G	T	T	F	N	Q	42
Ab10	h0302-L0H2	G	L	E	W	M	G	D	I	N	P	Y	N	G	G	G	T	T	F	N	Q	43
Ab11	h0302-L1H2	G	L	E	W	M	G	D	I	N	P	Y	N	G	G	G	T	T	F	N	Q	43
Ab12	h0302-L2H2	G	L	E	W	M	G	D	I	N	P	Y	N	G	G	G	T	T	F	N	Q	43
сAb 0311	Исходное	S	L	E	W	M	G	E	I	N	P	N	G	V	V	Y	N	Q	K	F	K	13
акцептор С человека		S	L	E	W	M	G	E	I	N	P	N	G	V	V	Y	N	Q	K	F	K	13
Ab13	h0311-L0H1	G	L	E	W	M	G	E	I	N	P	N	G	V	V	Y	N	Q	K	F	K	77-80
Ab14	h0311-L1H1	G	L	E	W	M	G	E	I	N	P	N	G	V	V	Y	N	Q	K	F	K	44
Ab15	h0311-L0H2	G	L	E	W	M	G	E	I	N	P	N	G	V	V	Y	N	Q	K	F	K	45
Ab16	h0311-L1H2	G	L	E	W	M	G	E	I	N	P	N	G	V	V	Y	N	Q	K	F	K	45

Фиг. 1В

		CDRH3																			seq ID	
Ab ID	цепи L/H	92a	92b	93	94	95	96	97	98	99	100	100a	100b	100c	100d	100e	100f	100g	100h	100i		
сAb0301	Исходное	N	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	E	S	P	Y	F	9
акцептор А человека		N	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	E	S	P	Y	F	69-72
Ab1	h0301-L0H0	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	E	S	P	Y	F	39
Ab2	h0301-L0H1	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	E	S	P	Y	F	40
Ab3	h0301-L0H2	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	E	S	P	Y	F	41
Ab4	h0301-L1H0	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	E	S	P	Y	F	39
Ab5	h0301-L1H1	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	E	S	P	Y	F	40
Ab6	h0301-L1H2	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	E	S	P	Y	F	41
сAb0302	Исходное	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	E	S	P	Y	F	11
акцептор В человека		S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	E	S	P	Y	F	11
Ab7	h0302-L0H1	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	E	S	P	Y	F	73-76
Ab8	h0302-L1H1	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	E	S	P	Y	F	42
Ab9	h0302-L2H1	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	E	S	P	Y	F	42
Ab10	h0302-L0H2	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	E	S	P	Y	F	43
Ab11	h0302-L1H2	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	E	S	P	Y	F	43
Ab12	h0302-L2H2	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	E	S	P	Y	F	43
сAb 0311	Исходное	H	S	L	T	S	E	D	S	A	V	Y	Y	C	T	R	A	L	Y	H	S	13
акцептор С человека		H	S	L	T	S	E	D	S	A	V	Y	Y	C	T	R	A	L	Y	H	S	13
Ab13	h0311-L0H1	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	T	R	A	L	Y	H	S	77-80
Ab14	h0311-L1H1	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	T	R	A	L	Y	H	S	44
Ab15	h0311-L0H2	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	T	R	A	L	Y	H	S	45
Ab16	h0311-L1H2	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	T	R	A	L	Y	H	S	45

Фиг. 1С

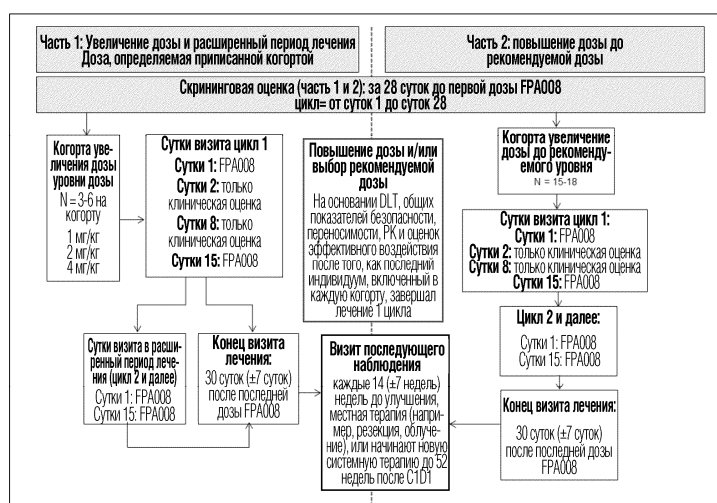
Ab ID	цепи L/H	CDRL1																				
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
сAb0301	исходное	E	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L
акцептор D человека		E	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L
Ab1	h0301-L0H0	E	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L
Ab2	h0301-L0H1	E	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L
Ab3	h0301-L0H2	E	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L
Ab4	h0301-L1H0	N	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L
Ab5	h0301-L1H1	N	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L
Ab6	h0301-L1H2	N	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L
сAb0302	исходное	D	V	V	V	T	Q	T	P	A	S	L	A	V	S	L	G	Q	R	A	T	L
акцептор E человека		D	V	V	V	T	Q	T	P	A	S	L	A	V	S	L	G	Q	R	A	T	L
Ab7	h0302-L0H1	E	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L
Ab8	h0302-L1H1	E	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L
Ab9	h0302-L2H1	E	I	V	V	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L
Ab10	h0302-L0H2	E	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L
Ab11	h0302-L1H2	E	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L
Ab12	h0302-L2H2	E	I	V	V	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L
сAb 0311	исходное	D	I	V	L	T	Q	S	P	A	S	L	A	V	S	L	G	Q	R	A	T	L
акцептор F человека		D	I	V	L	T	Q	S	P	A	S	L	A	V	S	L	G	Q	R	A	T	L
Ab13	h0311-L0H1	E	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L
Ab14	h0311-L1H1	D	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L
Ab15	h0311-L0H2	E	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L
Ab16	h0311-L1H2	D	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L

Ab ID	цепи L/H	CDRL2															
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
sAb0301	исходное	N	Y	Q	Q	Q	K	P	P	K	L	L	I	I	Y	A	A
	акцептор D человека	N	Y	Q	Q	Q	K	P	P	K	L	L	I	I	Y	A	A
Ab1	h0301-L0H0	N	Y	Q	Q	Q	K	P	P	K	L	L	I	I	Y	A	A
Ab2	h0301-L0H1	N	Y	Q	Q	Q	K	P	P	K	L	L	I	I	Y	A	A
Ab3	h0301-L0H2	N	Y	Q	Q	Q	K	P	P	K	L	L	I	I	Y	A	A
Ab4	h0301-L1H0	N	Y	Q	Q	Q	K	P	P	K	L	L	I	I	Y	A	A
Ab5	h0301-L1H1	N	Y	Q	Q	Q	K	P	P	K	L	L	I	I	Y	A	A
Ab6	h0301-L1H2	N	Y	Q	Q	Q	K	P	P	K	L	L	I	I	Y	A	A
sAb0302	исходное	N	F	Q	Q	Q	K	P	P	K	L	L	I	I	Y	T	A
	акцептор E человека	N	F	Q	Q	Q	K	P	P	K	L	L	I	I	Y	T	A
Ab7	h0302-L0H1	N	Y	Q	Q	Q	K	P	P	K	L	L	I	I	Y	T	A
Ab8	h0302-L1H1	N	Y	Q	Q	Q	K	P	P	K	L	L	I	I	Y	T	A
Ab9	h0302-L2H1	N	F	Q	Q	Q	K	P	P	K	L	L	I	I	Y	T	A
Ab10	h0302-L0H2	N	Y	Q	Q	Q	K	P	P	K	L	L	I	I	Y	T	A
Ab11	h0302-L1H2	N	Y	Q	Q	Q	K	P	P	K	L	L	I	I	Y	T	A
Ab12	h0302-L2H2	N	F	Q	Q	Q	K	P	P	K	L	L	I	I	Y	T	A
sAb 0311	исходное	N	Y	Q	Q	Q	K	P	P	K	L	L	I	I	Y	T	A
	акцептор F человека	N	Y	Q	Q	Q	K	P	P	K	L	L	I	I	Y	T	A
Ab13	h0311-L0H1	N	Y	Q	Q	Q	K	P	P	K	L	L	I	I	Y	T	A
Ab14	h0311-L1H1	N	Y	Q	Q	Q	K	P	P	K	L	L	I	I	Y	T	A
Ab15	h0311-L0H2	N	Y	Q	Q	Q	K	P	P	K	L	L	I	I	Y	T	A
Ab16	h0311-L1H2	N	Y	Q	Q	Q	K	P	P	K	L	L	I	I	Y	T	A

Фиг. 2B

Ab ID	цепи L/H	CDRL3															
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
sAb0301	исходное	F	T	L	N	I	H	P	V	B	E	D	A	A	T	Y	Y
	акцептор D человека	F	T	L	N	I	H	P	V	B	E	D	A	A	T	Y	Y
Ab1	h0301-L0H0	F	T	L	N	I	H	P	V	B	E	D	A	A	T	Y	Y
Ab2	h0301-L0H1	F	T	L	N	I	H	P	V	B	E	D	A	A	T	Y	Y
Ab3	h0301-L0H2	F	T	L	N	I	H	P	V	B	E	D	A	A	T	Y	Y
Ab4	h0301-L1H0	F	T	L	N	I	H	P	V	B	E	D	A	A	T	Y	Y
Ab5	h0301-L1H1	F	T	L	N	I	H	P	V	B	E	D	A	A	T	Y	Y
Ab6	h0301-L1H2	F	T	L	N	I	H	P	V	B	E	D	A	A	T	Y	Y
sAb0302	исходное	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	V	Y
	акцептор E человека	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	V	Y
Ab7	h0302-L0H1	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	V	Y
Ab8	h0302-L1H1	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	V	Y
Ab9	h0302-L2H1	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	V	Y
Ab10	h0302-L0H2	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	V	Y
Ab11	h0302-L1H2	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	V	Y
Ab12	h0302-L2H2	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	V	Y
sAb 0311	исходное	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	V	Y
	акцептор F человека	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	V	Y
Ab13	h0311-L0H1	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	V	Y
Ab14	h0311-L1H1	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	V	Y
Ab15	h0311-L0H2	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	V	Y
Ab16	h0311-L1H2	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	V	Y

Фиг. 2C



Фиг. 3



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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