

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202192235** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2022.01.19

(22) Дата подачи заявки
2019.12.16

(51) Int. Cl. *A61K 31/69* (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/42 (2006.01)

(54) **ЛЕЧЕНИЕ AL-АМИЛОИДОЗА КОМБИНАЦИЕЙ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ ПРОТИВ ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ ИММУНОГЛОБУЛИНА И МОЛЕКУЛ КЛЕТОЧНОЙ МЕМБРАНЫ CD38 В ПРОДУЦИРУЮЩИХ АНТИТЕЛА И ДРУГИХ ИММУННЫХ КЛЕТКАХ**

(31) **62/804,721**

(32) **2019.02.12**

(33) **US**

(86) **PCT/US2019/066648**

(87) **WO 2020/167376 2020.08.20**

(71) Заявитель:

**ПРОТЕНА БАЙОСАЙЕНСИЗ
ЛИМИТЕД (IE); ТАФТС МЕДИКАЛ
СЕНТЕР, ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:

**Комензо Рэймонд, Заго Вагнер, Эштон
Нина Мерседес (US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Лечение AL-амилоидоза комбинацией моноклональных антител против легких цепей иммуноглобулина и агрегатов легких цепей иммуноглобулина и молекулы мембраны клетки CD38 в продуцирующих антитела и других иммунных клетках.

A1

202192235

202192235

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-570370EA/032

ЛЕЧЕНИЕ AL-АМИЛОИДОЗА КОМБИНАЦИЕЙ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ ПРОТИВ ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ ИММУНОГЛОБУЛИНА И МОЛЕКУЛ КЛЕТОЧНОЙ МЕМБРАНЫ CD38 В ПРОДУЦИРУЮЩИХ АНТИТЕЛА И ДРУГИХ ИММУННЫХ КЛЕТКАХ

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Раскрытие относится к области техники иммунологии и медицины.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Амилоидоз амилоидных легких цепей (AL) представляет собой гематологическое нарушение, вызванное клональными плазматическими клетками, которые продуцируют легкие цепи иммуноглобулина, которые могут неправильно складываться и способствовать заболеванию. Избыточное продуцирование неправильно сложенной легкой цепи плазматических клеток приводит к отложению аномального белка AL (амилоида) в тканях и органах людей с AL-амилоидозом. Клинические признаки AL-амилоидоза включают совокупность симптомов и дисфункцию органов, которые могут включать сердечную, почечную и печеночную дисфункцию, поражение желудочно-кишечного тракта, невропатии и макроглоссию. Механизмы, с помощью которых амилоидогенные легкие цепи иммуноглобулина приводят к дисфункции органов, недостаточно хорошо изучены, однако, предполагается, что как отложения амилоида, так и префибриллярные агрегаты могут участвовать в цитотоксическом действии на органы, наблюдаемом у пациентов с AL-амилоидозом. AL-амилоидоз является обособленным заболеванием, хотя AL-амилоидоз может возникать одновременно в подгруппе пациентов с множественной миеломой (до 15%) или моноклональной гаммапатией неясного генеза (MGUS; до 9%). Пациенты с поражением сердца имеют высокий риск заболевания, о чем свидетельствует тот факт, что приблизительно 25% пациентов с поражением сердца умирают в течение 6 месяцев после постановки диагноза, несмотря на современные терапевтические достижения.

AL-амилоидоз представляет собой редкое заболевание, частоту заболевания которым оценивают в 8 случаев 1000000 человек. Только в Соединенных Штатах ежегодно регистрируется от 1200 до 3200 новых случаев AL-амилоидоза. Две трети пациентов с AL-амилоидозом - мужчины, и менее 5% пациентов моложе 40 лет. Причины и происхождение амилоидоза AL остаются плохо изученными.

Современное лечение пациентов с AL-амилоидозом направлено на уменьшение или устранение нарушений костного мозга, то есть плазматических клеток, которые отвечают за выработку легких цепей, таким образом ограничивая или останавливая выработку амилоида. Наиболее агрессивные варианты лечения включают трансплантацию стволовых клеток и химиотерапию высокими дозами для тех пациентов, которые могут это переносить. Другие схемы лечения включают комбинации лекарственных средств, часто используемых для лечения гематологических злокачественных опухолей, таких как

мелфалан, преднизон, дексаметазон и ингибиторы протеасом, такие как бортезомиб, в попытке уменьшить выработку легких цепей. Для лечения множественной миеломы были разработаны антитела против CD38, такие как даратумумаб (DARZALEX®) и изатуксимаб. Даратумумаб прикрепляется к CD38, присутствующему на поверхности миеломных клеток. Считается, что он работает как за счет прямого уничтожения опухолевых клеток, так и за счет стимуляции иммунного ответа против раковых клеток.

В настоящее время не существует одобренных методов лечения AL-амилоидоза и ни одного, который нацелен непосредственно на потенциально токсичные формы амилоидогенных белков. Хотя некоторые варианты лечения могут улучшить некоторую часть клинических проявлений, связанных с AL-амилоидозом, было показано, что малая часть достигает, если вообще достигает высоких показателей гематологических и кардиологических реакций у пациентов.

Таким образом, существует потребность в методах лечения, которые улучшают конечные результаты у пациентов с AL-амилоидозом.

Сущность настоящего изобретения

Настоящее раскрытие относится к способам лечения пациентов с AL-амилоидозом антителами, которые нацелены на различные белки, связанные с AL-амилоидозом или плазмоклеточной дискразией, и в нем представлен способ лечения пациента с AL-амилоидозом, включающий введение эффективной дозы антител, которые специфично связываются с амилоидными легкими цепями, и антител, которые специфично связываются с CD38, например, химерных или гуманизированных моноклональных антител против CD38. Обычно доза является эффективной для достижения улучшения гематологической функции или функции сердца или другого органа. Доза может быть эффективной для достижения улучшения как гематологической функции, так и функции органа, например, функции сердца. В некоторых способах антителом против амилоидных легких цепей или антителом против CD38 является Fab, Fab', F(ab')₂, F(ab)₂, Dab, нанотело или Fv.

В некоторых способах, раскрытых в данном документе, антитело против амилоидных легких цепей конкурирует за связывание с амилоидным А пептидом человека или иммуноглобулином с легкой цепью каппа человека или лямбда человека с антителом 2A4 (учетный номер ATCC 9662) или 7D8 (учетный номер ATCC PTA-9468) или связывается с тем же эпитопом, который конкурирует с 11-1F4 за связывание с иммуноглобулином с легкой цепью каппа человека или лямбда человека. В некоторых способах антитело против амилоидных легких цепей является гуманизированным вариантом 2A4 или 7D8. В некоторых способах антитело представляет собой гуманизированный биспецифичный или мультиспецифичный вариант, содержащий комбинации 11-1F4, 2A4 и/или 7D8.

В некоторых способах, раскрытых в данном документе, антитело против амилоидных легких цепей содержит переменную область легкой цепи, содержащую три определяющих комплементарность области, приведенных в SEQ ID NO: 3, 4 и 5, и

вариабельную область тяжелой цепи, содержащую три определяющих комплементарность области, приведенных в SEQ ID NO: 6, 7 и 8.

В некоторых способах, раскрытых в данном документе, вариабельная область легкой цепи антитела против амилоидных легких цепей содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 1. В некоторых способах вариабельная область тяжелой цепи антитела против амилоидных легких цепей содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 2. Например, вариабельная область легкой цепи антитела против амилоидных легких цепей может содержать аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 1, а вариабельная область тяжелой цепи антитела против амилоидных легких цепей может содержать аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 2.

В некоторых способах, раскрытых в данном документе, антитело против амилоидных легких цепей содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 10, и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 11, 12 или 13. В некоторых способах антитело против амилоидных легких цепей содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 10, и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 12. В некоторых способах антителом против амилоидных легких цепей является биртамимаб (также известный как NEOD001).

В некоторых способах, раскрытых в данном документе, антитело против амилоидных легких цепей находится в препарате в концентрации приблизительно 50 мг/мл, в препарате имеется гистидиновый буфер в концентрации приблизительно 25 мМ, в препарате имеется трегалоза в концентрации приблизительно 230 мМ, в препарате имеется полисорбат 20 в концентрации приблизительно 0,2 г/л, а pH составляет приблизительно 6,5.

В некоторых способах, раскрытых в данном документе, антитело против CD38 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14 или 15. В некоторых способах антитело против CD38 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 17 или 18. В некоторых способах антитело против CD38 содержит аминокислотные последовательности вариабельных областей тяжелой и легкой цепей, приведенные в (a) SEQ ID NO: 14 и 17, соответственно; (b) SEQ ID NO: 15 и 18, соответственно; или (c) SEQ ID NO: 16 и 19, соответственно; (d) SEQ ID NO: 43 и 44, соответственно; (e) SEQ ID NO: 53 и 54, соответственно; (f) SEQ ID NO: 57 и 58, соответственно; (g) SEQ ID NO: 59 и 60, соответственно; (h) SEQ ID NO: 61 и 62, соответственно; или (i) SEQ ID NO: 63 и 64, соответственно.

В некоторых способах, раскрытых в данном документе, антитело против CD38 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1,

является изатуксимаб или другое антитело против CD38, раскрытое в WO 2016/187546 и US 2017/0008966, которые полностью включены в данный документ посредством ссылки. В некоторых способах антителом против CD38 является изатуксимаб.

В некоторых способах, раскрытых в данном документе, антитело против CD38 связывается по меньшей мере с областью SKRNIQFSCKNIYR (SEQ ID NO: 45) и с областью EKVQTLEAWVINGG (SEQ ID NO: 56). В некоторых способах антитело против CD38 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотные последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 согласно SEQ ID NO: 47, 48 и 49, соответственно, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотные последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 согласно SEQ ID NO: 50, 51 и 52, соответственно.

В некоторых способах антитело против CD38 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 53, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 54. В некоторых способах антитело против CD38 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 55, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 56.

В некоторых способах, раскрытых в данном документе, антитело против CD38 содержит CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи и CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи из (a) переменной области тяжелой цепи согласно SEQ ID NO: 57 и переменной области легкой цепи согласно SEQ ID NO: 58; (b) переменной области тяжелой цепи согласно SEQ ID NO: 59 и переменной области легкой цепи согласно SEQ ID NO: 60; (c) переменной области тяжелой цепи согласно SEQ ID NO: 61 и переменной области легкой цепи согласно SEQ ID NO: 62; или (d) переменной области тяжелой цепи согласно SEQ ID NO: 63 и переменной области легкой цепи согласно SEQ ID NO: 64. В некоторых способах антитело против CD38 содержит переменную область тяжелой цепи согласно SEQ ID NO: 57 и переменную область легкой цепи согласно SEQ ID NO: 58. В некоторых способах антитело против CD38 содержит переменную область тяжелой цепи согласно SEQ ID NO: 59 и переменную область легкой цепи согласно SEQ ID NO: 60. В некоторых способах антитело против CD38 содержит переменную область тяжелой цепи согласно SEQ ID NO: 61 и переменную область легкой цепи согласно SEQ ID NO: 62. В некоторых способах антитело против CD38 содержит переменную область тяжелой цепи согласно SEQ ID NO: 63 и переменную область легкой цепи согласно SEQ ID NO: 64.

В некоторых способах антитело представляет собой гуманизированный биспецифичный или мультиспецифичный вариант, включающий в себя комбинации даратумумаба, изатуксимаба или других антител против CD38. В некоторых способах антитело представляет собой гуманизированный биспецифичный или мультиспецифичный вариант, включающий в себя комбинации даратумумаба, изатуксимаба или других антител против CD38 с 11-1F4, 2A4 и/или 7D8 или другими

антителами против амилоидных легких цепей человека.

В некоторых способах, раскрытых в данном документе, пациент ранее получал лечение иксазомибомом, венетоклаксом, мелфаланом, преднизолом, дексаметазоном, бортезомибом, карфилзомибом, циклофосфамидом, талидомидом, помалидомидом, леналидомидом, доксорубицином, доксициклином, даратумумабом, аутологичным трансплантатом или их комбинациями. В некоторых способах пациент не отвечал на лечение бортезомибом.

В некоторых способах, раскрытых в данном документе, антитело против амилоидных легких цепей и антитело против CD38 вводят пациенту путем внутривенных инфузий, разделенных на два дня. В некоторых способах сперва вводят антитело против амилоидных легких цепей. Альтернативно, сперва можно вводить антитело против CD38.

В некоторых способах, раскрытых в данном документе, пациент достиг большего VGPR (очень хорошего частичного ответа) после лечения по сравнению с пациентом, получавшим только антитело против CD38. В некоторых способах пациент демонстрирует улучшение VGPR более чем на 85% после лечения. В некоторых способах улучшение составляет по меньшей мере 88%. В некоторых способах пациент достиг гематологического ответа за более короткое время после лечения по сравнению с пациентом, получавшим только антитело против CD38. В некоторых способах пациент демонстрирует улучшение гематологического ответа менее, чем через 60 дней после лечения. В некоторых способах пациент демонстрирует улучшение менее, чем через 45 дней. В некоторых способах пациент демонстрирует улучшение через 33 дня или менее.

В некоторых способах, раскрытых в данном документе, пациент достиг кардиологического ответа за более короткое время после лечения по сравнению с пациентом, получавшим только антитело против CD38. В некоторых способах пациент достиг большего снижения NT-proBNP после лечения по сравнению с пациентом, получавшим только антитело против CD38. В некоторых способах уровень NT-proBNP снижается по меньшей мере на 55% после лечения. В некоторых способах уровень NT-proBNP снижается по меньшей мере на 65%. В некоторых способах уровень NT-proBNP снижается на 74% или более.

В некоторых способах, раскрытых в данном документе, дозировка антитела против амилоидных легких цепей составляет от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 30 мг/кг, и антитело против амилоидных легких цепей вводят внутривенно или подкожно с частотой от приблизительно раз в неделю до приблизительно раз в квартал. В некоторых способах продолжительность лечения составляет по меньшей мере 9 месяцев. В некоторых способах продолжительность лечения составляет по меньшей мере 12 месяцев.

В некоторых способах, раскрытых в данном документе, дозу антитела против амилоидных легких цепей вводят внутривенно после переноса некоторого количества препарата, требуемого для дозы, из флакона в пакет для внутривенного раствора, содержащий жидкость.

В некоторых способах, раскрытых в данном документе, дозировка антитела против

амилоидных легких цепей составляет приблизительно 24 мг/кг, а антитело вводят внутривенно каждые 28 дней. В некоторых способах дозировка антителам против CD38 является 16 мг/кг.

В некоторых способах, раскрытых в данном документе, перед получением лечения либо антителом против амилоидных легких цепей, либо антителом против CD38 пациент не получал лечения.

В раскрытии также представлена комбинация антитела против амилоидных легких цепей и антитела против CD38 для применения в лечении AL-амилоидоза.

В некоторых комбинациях для применения в лечении AL-амилоидоза антитело против амилоидных легких цепей конкурирует за связывание с амилоидным А пептидом человека или иммуноглобулином с легкой цепью каппа человека или лямбда человека с антителом 2A4 (учетный номер ATCC 9662) или конкурирует за связывание с иммуноглобулин с легкой цепью каппа или лямбда человека с 11-1F4. В некоторых комбинациях антитело против амилоидных легких цепей является гуманизированным вариантом 2A4.

В некоторых комбинациях для применения в лечении AL-амилоидоза антитело против амилоидных легких цепей содержит переменную область легкой цепи, содержащую три определяющих комплементарности области, приведенных в SEQ ID NO: 3, 4 и 5, и переменную область тяжелой цепи, содержащую три определяющих комплементарности области, приведенных в SEQ ID NO: 6, 7 и 8.

В некоторых комбинациях для применения в лечении AL-амилоидоза переменная область легкой цепи антитела против амилоидных легких цепей содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 1. В некоторых комбинациях переменная область тяжелой цепи антитела против амилоидных легких цепей содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 2. В некоторых комбинациях переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность антитела против амилоидных легких цепей, приведенную в SEQ ID NO: 1, а переменная область тяжелой цепи антитела против амилоидных легких цепей содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 2.

В некоторых комбинациях для применения в лечении AL-амилоидоза антитело против амилоидных легких цепей содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 10, и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 11, 12 или 13. В некоторых комбинациях антитело против амилоидных легких цепей содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 10, и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 12. В некоторых комбинациях антителом против амилоидных легких цепей является биртамимаб.

В некоторых комбинациях для применения в лечении AL-амилоидоза антитело против CD38 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую

аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14, 15, 16, 43, 53, 57, 59, 61 или 63, а антитело против CD38 содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 17, 18, 19, 44, 54, 58, 60, 62 или 64. В некоторых комбинациях антитело против CD38 содержит аминокислотные последовательности переменных областей тяжелой и легкой цепей, приведенные в (a) SEQ ID NO: 14 и 17, соответственно; (b) SEQ ID NO: 15 и 18, соответственно; или (c) SEQ ID NO: 16 и 19, соответственно; (d) SEQ ID NO: 43 и 44, соответственно; (e) SEQ ID NO: 53 и 54, соответственно; (f) SEQ ID NO: 57 и 58, соответственно; (g) SEQ ID NO: 59 и 60, соответственно; (h) SEQ ID NO: 61 и 62, соответственно; или (i) SEQ ID NO: 63 и 64, соответственно.

В некоторых комбинациях для применения в лечении AL-амилоидоза антитело против CD38 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 47, 48 и 49, соответственно, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 50, 51 и 52, соответственно.

В некоторых комбинациях для применения в лечении AL-амилоидоза антитело против CD38 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 20, 21 и 22, соответственно, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 23, 24 и 25, соответственно.

В некоторых комбинациях для применения в лечении AL-амилоидоза антитело против CD38 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 26, 27 и 28, соответственно, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 29, 30 и 31, соответственно.

В некоторых комбинациях для применения в лечении AL-амилоидоза антитело против CD38 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 32, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 33.

В некоторых комбинациях для применения в лечении AL-амилоидоза антитело против CD38 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотную

последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 34, и вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 35.

В некоторых комбинациях для применения в лечении AL-амилоидоза антитело против CD38 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 36, и вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 37.

В некоторых комбинациях для применения в лечении AL-амилоидоза антитело против CD38 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 38, и вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 39.

В некоторых комбинациях для применения в лечении AL-амилоидоза антителом против CD38 является даратумумаб. В некоторых комбинациях антитело против CD38 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 43, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 44.

В некоторых комбинациях для применения в лечении AL-амилоидоза антителом против CD38 является изатуксимаб. В некоторых комбинациях антитело против CD38 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 53, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 54.

В некоторых комбинациях для применения в лечении AL-амилоидоза перед получением лечения либо NEOD001, либо даратумумабом, пациент не получал лечения.

Настоящее раскрытие также относится к способам лечения плазмоклеточной дискразии у пациента, в которых пациент сперва получает комбинированную терапию антителом против амилоидных легких цепей и антителом против CD38 перед получением плазмоклеточной терапии. В некоторых способах плазмоклеточная дискразия выбрана из группы, состоящей из моноклональной гаммапатии неясного генезиса (MGUS), бессимптомной миеломы, множественной миеломы, РС лейкоза, плазмоцитомы. В некоторых способах плазмоклеточная дискразия может привести к развитию AL-амилоидоза. В некоторых способах совместное лечение антителом против CD38 и антителом против амилоидных легких цепей проводят профилактически до развития AL-амилоидоза. В некоторых способах плазмоклеточная терапия выбрана из группы, состоящей из иксазомиба, венетоклакса, мелфалана, преднизона, дексаметазона, бортезомиба, карфилзомиба, циклофосфида, талидомида, помалидомида, леналидомида, доксорубина, доксицилина и антитела против CD38. В некоторых

способах плазмоклеточной терапией является бортезомиб.

В некоторых способах комбинированная терапия стабилизирует или улучшает здоровье пациента, уменьшая уровень риска непереносимости плазмоклеточной терапии и риска связанных с лечением осложнений, причем стабилизацию или улучшение здоровья пациента измеряют по очень хорошему частичному ответу (VGPR) и/или уровням NT-proBNP. В некоторых способах стабилизация или улучшение здоровья пациента включает в себя стабилизацию или улучшение функции сердца пациента перед получением плазмоклеточной терапии. В некоторых способах стабилизация или улучшение здоровья пациента включает в себя стабилизацию или улучшение функционального состояния пациента, измеренного с помощью оценки состояния по шкале Карновского или показателя состояния по шкале ECOG или эквивалентного инструмента функциональной оценки. В некоторых способах стабилизация или улучшение здоровья пациента включает в себя стабилизацию или улучшение непреднамеренной потери веса пациента, плохой выносливости, слабости, медленной походки и низкой физической активности. В некоторых способах стабилизация или улучшение здоровья пациента включает в себя стабилизацию или улучшение инструментальной деятельности пациента в повседневной жизни. В некоторых способах пациент получает плазмоклеточную терапию после достижения снижения уровней NT-proBNP относительно уровней NT-proBNP у пациентов перед получением комбинированной терапии антителом против амилоидных легких цепей и антителом против CD38. В некоторых способах уровень NT-proBNP снижается по меньшей мере на 55%. В некоторых способах уровень NT-proBNP снижается по меньшей мере на 65%. В некоторых способах уровень NT-proBNP снижается на 74% или более.

В некоторых способах комбинированную терапию проводят по меньшей мере за 9 месяцев перед плазмоклеточной терапией. В некоторых способах комбинированную терапию проводят по меньшей мере за 12 месяцев перед плазмоклеточной терапией. В некоторых способах пациент демонстрирует улучшение VGPR более чем на 85% после комбинированной терапии. В некоторых способах улучшения VGPR составляет по меньшей мере 88%. В некоторых способах пациент демонстрирует улучшение гематологического ответа менее, чем через 60 дней после лечения с помощью комбинированной терапии перед лечением с помощью плазмоклеточной терапии. В некоторых способах пациент демонстрирует улучшение гематологического ответа менее, чем через 45 дней после лечения с помощью комбинированной терапии перед лечением с помощью плазмоклеточной терапии. В некоторых способах пациент демонстрирует улучшение гематологического ответа от 1 дня до 28 дней после лечения с помощью комбинированной терапии перед лечением с помощью плазмоклеточной терапии, например, через 7 дней, 14 дней, 21 день или 28 дней после лечения с помощью комбинированной терапии.

В некоторых способах, раскрытых в данном документе, способ включает в себя способ улучшения функции сердца у пациента с AL, не отвечающего на лечение NEOD001, включающий добавление к лечению пациента эффективной схемы введения

дозы антитела против CD38.

В некоторых способах отсутствие ответа у пациента на лечение NEOD001 определяют по уровням NT-proBNP у пациента в течение некоторого периода после лечения NEOD001, большим или равным уровням NT-proBNP у пациента перед лечением NEOD001.

В некоторых способах уровни NT-pro-BNP больше уровней NT-proBNP перед лечением NEOD001.

В некоторых способах период после лечения NEOD001 составляет по меньшей мере два месяца.

В некоторых способах пациент получает по меньшей мере две дозы NEOD001 перед получением антитела против CD38.

В некоторых способах пациент получает по меньшей мере три дозы NEOD001 перед получением антитела против CD38.

В некоторых способах антитело против CD38 вводят после увеличения у пациента NT-proBNP более приблизительно 6000 пг/мл.

В некоторых способах антитело против CD38 вводят после увеличения у пациента NT-proBNP более приблизительно 12000 пг/мл.

В некоторых способах антитело против CD38 вводят после по меньшей мере приблизительно 100% увеличения уровней NT-proBNP. В некоторых способах антитело против CD38 вводят после по меньшей мере приблизительно 200% увеличения уровней NT-proBNP. В некоторых способах антитело против CD38 вводят после по меньшей мере приблизительно 300% увеличения уровней NT-proBNP.

В некоторых способах пациент с AL ранее получал NEOD001 и CyBorD.

В некоторых способах антителом против CD38 является даратумумаб или изатуксимаб. В одном способе антителом против CD38 является даратумумаб.

В некоторых способах даратумумаб вводят пациенту по 16 мг/кг каждые 28 дней.

В некоторых способах NEOD001 вводят пациенту по 24 мг/кг каждые 28 дней.

В некоторых способах продолжительность лечения антителом против CD38 является эффективной для уменьшения уровней NT-proBNP у пациентов по меньшей мере до уровней перед получением лечения NEOD001. В некоторых способах продолжительность является эффективной для уменьшения уровней NT-proBNP у пациентов ниже уровней перед получением лечения NEOD001.

В некоторых способах лечение включает в себя по меньшей мере одну дозу антитела против CD38. В некоторых способах лечение включают по меньшей мере две дозы антитела против CD38. В некоторых способах лечение включает в себя по меньшей мере три дозы антитела против CD38. В некоторых способах продолжительность составляет по меньшей мере девять месяцев. В некоторых способах продолжительность лечения составляет по меньшей мере двенадцать месяцев.

Краткое описание чертежей

На фиг.1 показан кардиологический ответ на пример терапии двойным антителом

согласно раскрытию, которая включает в себя NEOD001 и даратумумаб.

На фиг. 2A и 2B показано наложение двух кривых, основанных на ответе NT-proBNP (фиг. 2A) и постепенном улучшении легкой цепи лямбда (фиг. 2B) после примера терапии двойным антителом согласно раскрытию, которая включает в себя NEOD001 и даратумумаб.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

В раскрытии представлены способы лечения пациентов с AL-амилоидозом, включающие введение таким пациентам антитела, которое специфично связывается с амилоидной легкой цепью в комбинации с антителом, которое специфично связывается с CD38.

I. Определения

Термин «антитело» включает интактные антитела и их антигенсвязывающие фрагменты. Обычно фрагменты конкурируют с интактным антителом, из которого они были получены, за специфичное связывание с мишенью, включая отдельные тяжелые цепи, легкие цепи, Fab, Fab', F(ab')₂, F(ab)₂, Dabs, нанотела и Fv. Фрагменты могут быть получены методами рекомбинантной ДНК или путем ферментативного или химического разделения интактных иммуноглобулинов. Термин «антитело» также включает биспецифичное антитело и/или гуманизованное антитело. Термин «антитело против амилоидных легких цепей» включает антитела, которые специфично связываются с неоэпитопом, открытым в неправильно сложенных легких цепях, и обсуждается более подробно ниже. Термин «антитело против CD38» включает антитела, которые связывают антиген CD38, экспрессируемый на плазматических клетках и других лимфоидных иммунных клетках и обсуждается более подробно ниже.

Термин «гуманизованный иммуноглобулин» или «гуманизованное антитело» относится к иммуноглобулину или антителу, которое содержит по меньшей мере одну гуманизованную цепь иммуноглобулина или антитела (то есть по меньшей мере одну гуманизованную легкую или тяжелую цепь). Термин «гуманизованная цепь иммуноглобулина» или «гуманизованная цепь антитела» (то есть «гуманизованная легкая цепь иммуноглобулина» или «гуманизованная тяжелая цепь иммуноглобулина») относится к цепи иммуноглобулина или антитела (то есть легкой или тяжелой цепи, соответственно), имеющей переменную область, которая содержит переменную каркасную область по существу из человеческого иммуноглобулина или антитела и определяющие комплементарность области (CDR) (например, по меньшей мере одну CDR, предпочтительно две CDR, более предпочтительно три CDR) по существу из нечеловеческого иммуноглобулина или антитела и дополнительно содержит константные области (например, по меньшей мере одну константную область или ее часть в случае легкой цепи и предпочтительно три константных области в случае тяжелой цепи). Термин «гуманизованная переменная область» (например, «гуманизованная переменная область легкой цепи» или «гуманизованная переменная область тяжелой цепи») относится к переменной области, которая содержит переменную каркасную область по

существо из человеческого иммуноглобулина или антитела и определяющие комплементарность области (CDR) по существо из нечеловеческого иммуноглобулина или антитела.

Фраза «по существо из человеческого иммуноглобулина или антитела» означает, что при выравнивании с аминокислотной последовательностью иммуноглобулина или антитела человека с целью сравнения область имеет по меньшей мере 80-90%, предпочтительно 90-95%, более предпочтительно 95-99% идентичность (то есть идентичность локальной последовательности) с последовательностью каркасной или константной области человека, допуская, например, консервативные замены, замены консенсусной последовательности, замены зародышевой области, обратные мутации и тому подобное. Введение консервативных замен, замен консенсусной последовательности, замен зародышевой области, обратных мутаций и тому подобное, часто называют «оптимизацией» гуманизованного антитела или цепи. Фраза «по существо из нечеловеческого иммуноглобулина или антитела» или «по существо нечеловеческого» означает наличие последовательности иммуноглобулина или антитела по меньшей мере на 80-95%, предпочтительно на 90-95%, более предпочтительно на 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности нечеловеческого организма, например, не являющегося человеком млекопитающего.

Соответственно, все области или остатки гуманизованного иммуноглобулина или антитела, или цепи гуманизованного иммуноглобулина или антитела, возможно за исключением CDR по существо идентичны соответствующим областям или остаткам одной или нескольких нативных последовательностей иммуноглобулина человека. Термин «соответствующая область» или «соответствующий остаток» относится к области или остатку во второй аминокислотной или нуклеотидной последовательности который занимает то же (то есть эквивалентное) положение, что и область или остаток в первой аминокислотной или нуклеотидной последовательности, когда первая и вторая последовательности оптимально выровнены с целью сравнения.

II. Способы Лечения и Подлежащие Лечению Субъекты

В настоящем документе представлены способы лечения пациента-человека, у которого проявились симптомы или диагностирован AL-амилоидоз с дисфункцией сердца, включающие применение для пациента схемы с любыми антителами против амилоидных легких цепей, описанными в данном документе, в комбинации с любыми антителами против CD38, описанными в данном документе, эффективные для достижения положительных гематологических и/или кардиологических ответов у пациентов. Некоторые такие пациенты могут иметь другую системную дисфункцию органов, связанную с AL-амилоидозом, включая дисфункцию почки, печени, периферической нервной системы, желудочно-кишечного тракта, вегетативной нервной системы, легкого и/или мягкой ткани или лимфатической системы.

Пациенты, подлежащие лечению, также включают тех пациентов с AL-амилоидозом, которые получали, в настоящее время получают или будут позже получать

альтернативную терапию для лечения AL-амилоидоза или связанного с ним состояния, такого как, воспалительные заболевания, хронические микробные инфекции, злокачественные новообразования, наследственные воспалительные заболевания и лимфопролиферативные нарушения. Например, пациенты также могут получать или получали одно или несколько терапевтических средств, указанных в данном документе в отношении комбинированных методов лечения. Например, пациенты, страдающие AL-амилоидозом также могут получать или получали или могут позже получать бортезомиб, иксазомиб, венетоклакс, мелфалан, талидомид, леналидомид, преднизон, дексаметазон, циклофосфамид, помалидомид, карфилзомиб, доксорубин, доксициклин, аутологичный трансплантат или их комбинации. Для тех пациентов, которые ранее применяли альтернативные методы лечения для лечения амилоидоза, такие методы лечения могут быть успешными или неуспешными с учетом соответствующих клинических мер и, вероятно, не улучшали состояние здоровья. Дополнительные примеры таких предыдущих методов лечения включают (1) только даратумумаб, (2) CyBORd, который представляет собой комбинированную терапию, содержащую циклофосфамид, бортезомиб и дексаметазон, (3) BMDex, который представляет собой комбинацию бортезомиба, мелфалана и дексаметазона, (4) MDex, который представляет собой комбинацию мелфалана и дексаметазона, (5) LDex, который представляет собой комбинацию леналидомида и дексаметазона, (6) CLD, который представляет собой комбинацию циклофосфамида, леналидомида и дексаметазона, (7) PomDex, который представляет собой комбинацию помалидомида и дексаметазона, (8) CRd, который представляет собой комбинацию леналидомида, циклофосфамида и дексаметазона, и (9) изатуксимаб. В результате такого лечения такие пациенты могут испытывать или не испытывать кардиологические и/или почечные улучшения.

Улучшения гематологического ответа можно установить, наблюдая больший VGPR (очень хороший частичный ответ). Для вывода об VGPR должно быть в наличии одно или несколько из следующего: (i) M-белок сыворотки и/или мочи, обнаруживаемый посредством иммунофиксации, но не электрофореза; и (ii) $\geq 90\%$ уменьшение уровня M-белка в сыворотке и/или M-белка в моче < 100 мг/24 часа. если они не поддаются измерению, то разница между уровнями вовлеченных и не вовлеченных свободных легких цепей уменьшается на $\geq 90\%$, при условии, что анализ свободных легких цепей в сыворотке показывает уровень вовлечения > 10 мг/дл, а соотношение свободных легких цепей в сыворотке является ненормальным). Пациент, получавший лечение в виде комбинированной терапии, раскрытой в данном документе, может иметь улучшение VGPR более 80%, например, по меньшей мере 85%, 88% или более 88%. Пациент может достичь наибольшего улучшения гематологического ответа менее, чем через 75 дней, например, менее, чем через 60 дней, менее, чем через 45 дней, через 33 дня или менее, чем через 33 дня.

Улучшение кардиологического ответа можно установить по уменьшению уровней NT-proBNP (N-терминальный натрийуретический пептид pro b-типа) (Bay et al., 2003, NT-

proBNP: a new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function, *Heart*, v. 89(2): p150-154) и/или уменьшению функциональной классификации согласно NYHA (New York Heart Association) сердечной недостаточности (Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994:253-256). Пациент, получавший лечение в виде комбинированной терапии, раскрытой в данном документе, может иметь уменьшение NT-proBNP более 50% по сравнению с исходным уровнем, например, более 55%, более 65%, 74% или более 74%.

Подходящие антитела, препараты и схемы лечения для способов и вариантов применения, раскрытых в данном документе, обсуждаются более подробно ниже.

III. Антитела

Способы согласно раскрытию включают введение пациенту с AL-амилоидозом антитела против амилоидных легких цепей и антитела против CD38.

Антителом против амилоидных легких цепей является антитело, которое специфично связывается с легкой цепью иммуноглобулина. Примеры включают антитела, которые конкурируют с 11-1F4 (также известным как CAEL-101) за связывание с легкой цепью иммуноглобулина, и антитела, которые конкурируют с 2A4 (учетный номер ATCC 9662) или 7D8 (учетный номер ATCC PTA-9468) за связывание с амилоидным А пептидом человека или иммуноглобулином с легкой цепью каппа человека или лямбда человека или специфично связываются с тем же эпитопом, или конкурируют за связывание с иммуноглобулином с легкой цепью каппа человека или лямбда человека с 11-1F4 (патент США № 8105594), 2A4 или 7D8 (патент США № 7928203). В некоторых способах антитело является гуманизированным вариантом 2A4. В некоторых способах антитело содержит переменную область легкой цепи, содержащую три определяющих комплементарность области, приведенных в SEQ ID NO: 3, 4 и 5, и переменную область тяжелой цепи, содержащую три определяющих комплементарность области, приведенных в SEQ ID NO: 6, 7 и 8. В некоторых способах переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 1. В некоторых способах переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 2. В некоторых способах переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 1, а переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 2. В некоторых способах антитело содержит переменную область легкой цепи, содержащую три определяющих комплементарность области, приведенных в SEQ ID NO: 9, 4 и 5, и переменную область тяжелой цепи, содержащую три определяющих комплементарность области, приведенных в SEQ ID NO: 6, 7 и 8.

В других способах антитело содержит переменные области легкой цепи и тяжелой цепи мышиного, химерного или гуманизованного антитела 2A4 или мышиного, химерного или гуманизованного антитела 7D8, как описано в патенте США

№ 7928203 и международной публикации PCT № WO 2009/086539, каждый из этих документов полностью включен в данный документ посредством ссылки, а последовательности переменных областей легкой цепи и тяжелой цепи, описанные в указанном патенте и публикации, специально включены в настоящий документ посредством ссылки. Некоторые препараты для способов, раскрытых в данном документе, описаны в патенте США № 9089529 и международной публикации PCT № WO 2013/063284.

В некоторых способах антитело содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 10, и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в любой из SEQ ID NO: 11-13. Например, антитело может содержать легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 10, и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 12. Антитело может содержать или не содержать лидерные последовательности указанных выше аминокислотных последовательностей легкой цепи и тяжелой цепи. В некоторых способах антителом является биртамимаб (регистрационный номер CAS № 1608108-91-3), также известный как NEOD001.

В других способах антителом является фрагмент антитела 2A4 или 7D8, включая его химерный и гуманизированный варианты, такие как фрагмент Fab, фрагмент Fab', фрагмент F(ab')₂, F(ab)₂, Dab, нанотело или Fv.

Антителом против CD38 является антитело, которое специфично связывается с эпитопом CD38 на продуцирующих антитела плазматических клетках и В-клетках и на других лимфоидных иммунных клетках (SEQ ID NO: 40). Некоторые такие антитела связываются в пределах аминокислот 44-206 CD38 (SEQ ID NO: 40), например, в пределах аминокислот 44-66, 82-94, 142-154, 148-164, 158-170 или 192-206. Некоторые антитела против CD38 связываются с областью SKRNIQFSCKNLYR (SEQ ID NO: 41) и областью EKVQTLEAWVINGG (SEQ ID NO: 42) Некоторые такие антитела против CD38 опосредуют комплемент-зависимую цитотоксичность. Антителозависимую клеточную цитотоксичность, антителозависимую фагоцитарную активность и трогоцитоз клетки-мишени CD38+. В некоторых способах антителом против CD38 является даратумумаб (регистрационный номер CAS 945721-28-8). Некоторые иллюстративные антитела против CD38 раскрыты в патенте США № 7829673 (патент '673), патенте США № 8263746 (патент '746) и патенте США № 9249226, которые полностью включены в данный документ посредством ссылки.

Некоторые антитела против CD38 содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 20, 21 и 22, соответственно, (SEQ ID NO: 8, 9 и 10, соответственно, согласно патенту '673) и переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 23, 24 и 25, соответственно, (SEQ ID NO:

3, 4 и 5, соответственно, согласно патенту '673). Некоторые антитела против CD38 содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 26, 27 и 28, соответственно, (SEQ ID NO: 18, 19 и 20, соответственно, согласно патенту '673) и переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 29, 30 и 31, соответственно, (SEQ ID NO: 13, 14 и 15, соответственно, согласно патенту '673).

Некоторые антитела против CD38 содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 32 (SEQ ID NO: 5 согласно патенту '746), и переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 33 (SEQ ID NO: 13 согласно патенту '746). Некоторые антитела против CD38 содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 34 (SEQ ID NO: 6 согласно патенту '746), и переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 35 (SEQ ID NO: 14 согласно патенту '746). Некоторые антитела против CD38 содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 36 (SEQ ID NO: 7 согласно патенту '746), и переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 37 (SEQ ID NO: 15 согласно патенту '746). Некоторые антитела против CD38 содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 38 (SEQ ID NO: 8 согласно патенту '746), и переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 39 (SEQ ID NO: 16 согласно патенту '746).

Например, антитело против CD38 может содержать переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14, 15 или 16 (SEQ ID NO: 7, 17, 27 согласно патенту '673, соответственно). Антитело против CD38 может содержать переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 17, 18 или 19 (SEQ ID NO: 2, 12 или 22 согласно патенту '673, соответственно). Подходящие антитела против CD38 могут содержать комбинации переменных областей тяжелой цепи и переменных областей

легкой цепи, раскрытые в данном документе. Например, некоторые такие антитела против CD38 имеют аминокислотные последовательности переменных областей тяжелой и легкой цепей, приведенные в (a) SEQ ID NO: 14 и 17, соответственно; (b) SEQ ID NO: 15 и 18, соответственно; или SEQ ID NO: 16 и 19, соответственно.

Альтернативно, антителом против CD38 может быть изатуксимаб или антитело против CD38, раскрытое в WO 2016/187546 или US 2017/0008966, публикации заявки на патент США № 15/160476 (заявки '476). Некоторые антитела против CD38 связываются по меньшей мере с областью SKRNIQFSCKNLYR (SEQ ID NO: 45) и с областью EKVQTLEAWVINGG (SEQ ID NO: 56). Например, антитело против CD38 может содержать переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотные последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 согласно SEQ ID NO: 47, 48 и 49, соответственно, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотные последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 согласно SEQ ID NO: 50, 51 и 52, соответственно. Некоторые подходящие антитела против CD38 содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 53, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 54. В некоторых способах антитело против CD38 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 55, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 56.

Некоторые антитела против CD38 содержат CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи и CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи из (a) переменной области тяжелой цепи согласно SEQ ID NO: 57 и переменной области легкой цепи согласно SEQ ID NO: 58; (b) переменной области тяжелой цепи согласно SEQ ID NO: 59 и переменной области легкой цепи согласно SEQ ID NO: 60; (c) переменной области тяжелой цепи согласно SEQ ID NO: 61 и переменной области легкой цепи согласно SEQ ID NO: 62; или (d) переменной области тяжелой цепи согласно SEQ ID NO: 63 и переменной области легкой цепи согласно SEQ ID NO: 64. Например, антитело против CD38 может содержать переменную область тяжелой цепи согласно SEQ ID NO: 57 и переменную область легкой цепи согласно SEQ ID NO: 58. В некоторых способах антитело против CD38 содержит переменную область тяжелой цепи согласно SEQ ID NO: 59 и переменную область легкой цепи согласно SEQ ID NO: 60. В качестве другого примера, антитело против CD38 может содержать переменную область тяжелой цепи согласно SEQ ID NO: 61 и переменную область легкой цепи согласно SEQ ID NO: 62. В качестве еще одного примера, антитело против CD38 может содержать переменную область тяжелой цепи согласно SEQ ID NO: 63 и переменную область легкой цепи согласно SEQ ID NO: 64.

В некоторых способах пациенту вводят биртамимаб и даратумумаб. В других способах пациенту вводят биртамимаб и изатуксимаб. Как обсуждается более подробно ниже, антитела можно вводить в виде фармацевтического препарата.

IV. Фармацевтические Препараты и Продукты

В некоторых способах, раскрытых в данном документе, антитело можно вводить пациенту с AL-амилоидозом в виде фармацевтического препарата, например, содержащего помимо антитела гистидиновый буфер, трегалозу и полисорбат 20, такого как препараты, раскрытые в патенте США № 9884020, который полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых способах антитело против амилоидных легких цепей и антитело против CD38 составляют вместе. В других способах антитело против амилоидных легких цепей и антитело против CD38 получают в виде разных фармацевтических препаратов. В некоторых таких способах антитело против амилоидных легких цепей получают в виде любых препаратов, описанных выше, а антитело против CD38 получают в виде другого препарата, такого как, например, любой из препаратов, раскрытых в публикации патента US номер US2017/0121414 или патенте США № 9364542, которые полностью включены в данный документ посредством ссылки.

V. Схемы лечения

В рамках настоящего изобретения термины «лечить» и «лечение» относятся к облегчению или ослаблению одного или нескольких симптомов или эффектов, связанных с заболеванием, профилактикой, ингибированием или задержкой начала одного или нескольких симптомов или эффектов заболевания, уменьшению тяжести или частоты одного или нескольких симптомов или эффектов заболевания и/или увеличению или движению в сторону нужных конечных результатов, как описано в данном документе.

Нужные конечные результаты лечения, раскрытого в данном документе, меняются в зависимости от амилоидоза и профиля пациента, и могут быть легко определены специалистами в данной области. Нужные конечные результаты включают улучшение состояния здоровья пациента. Обычно нужные конечные результаты включают в себя измеряемые показатели, такие как уменьшение или клиренс патологических амилоидных фибрилл, снижение или ингибирование агрегации амилоида и/или отложения амилоидных фибрилл и увеличение иммунного ответа на патологические и/или агрегированные амилоидные фибриллы. Нужные конечные результаты также включают ослабление конкретных симптомов амилоидоза. Например, нужные конечные результаты лечения AL-амилоидоза включают снижение частоты или тяжести известных симптомов, включая дисфункцию органов, периферическую и вегетативную нейропатию, синдром запястного канала, макроглоссию, рестриктивную кардиомиопатию, артропатию крупных суставов, иммунную дискразию, миеломы, а также оккультные дискразии. Нужные конечные результаты раскрытых методов лечения обычно являются количественными показателями по сравнению с контрольными или исходными измерениями. В рамках настоящего изобретения относительные термины, такие как «улучшить», «увеличить» или «уменьшить» указывают значения относительно контроля, например, измерение у одного и того же индивидуума до начала лечения, описанного в данном документе, или измерение у контрольного индивидуума или группы. Контрольным индивидуумом является индивидуум, страдающий от того же амилоидоза, что и индивидуум,

получающий лечение, приблизительно того же возраста, что и индивидуум, получающий лечение (чтобы гарантировать, что стадии заболевания у получающего лечение индивидуума и контрольного индивидуума являются сопоставимыми), но который не получает лечения с использованием раскрытых препаратов антител. В этом случае эффективность раскрытых препаратов антител оценивают по сдвигу или тенденции отклонения от измеряемых показателей в контроле без лечения. Альтернативно, контрольным индивидуумом является здоровый индивидуум, приблизительно того же возраста что и получающий лечение индивидуум. В этом случае эффективность раскрытых препаратов антител оценивают по сдвигу или тенденции отклонения от измеряемых показателей в здоровом контроле. Изменения или улучшения в ответ на терапию обычно являются статистически значимыми, а значимыми могут считаться описанные значения p менее или равные 0,1, менее 0,05, менее 0,01, менее 0,005 или менее 0,001.

Лечение обычно предполагает прием нескольких доз в течение определенного периода времени. За лечением можно следить путем анализа антител или с использованием сцинтиграфию SAP с радиоактивными метками в динамике. Если ответ падает, можно назначить бустерную дозу. Кроме того, за ответом пациентов с AL-амилоидозом на лечение можно следить путем оценки кардиомаркеров, таких как NT-proBNP и/или тропин, креатин сыворотки и/или щелочная фосфатаза; путем проведения анализа свободных легких цепей в сыворотке (SFLC), количественных анализов иммуноглобулинов, биопсии, электрофореза белков сыворотки (SPEP), электрофореза белков мочи (UPEP), сыворотки, электрофореза иммунофиксации мочи (IFE) и/или методов визуализации органов. Иллюстративный полный ответ (CR) может быть определен из критериев ответа, включая отрицательный IFE сыворотки и мочи, нормальное соотношение каппа/лямбда κ/λ) и/или $<5\%$ плазматических клеток в костном мозге. Иллюстративный очень хороший частичный ответ (VGPR) может быть определен по $dFLC < 40$ мг/л. Иллюстративный частичный ответ (PR) может быть определен по снижению $dFLC \geq 50\%$. В почках ответ на лечение может быть определен, например, по уменьшению $\geq 50\%$ (например $> 0,5$ г/24 часа) выведения белка с мочой за 24 часа в отсутствие либо уменьшения $eGFR \geq 25\%$, либо увеличения креатина сыворотки $\geq 0,5$ мг/дл. В печени ответ на лечение может быть определен, например, по уменьшению $\geq 50\%$ от изначально повышенного уровня щелочной фосфатазы или по уменьшению ≥ 2 см размера печени при компьютерной томографии или МРТ. В сердце ответ на лечение может быть определен, например, по уменьшению NT-proBNP $> 30\%$ и > 300 нг/л у пациентов с исходным уровнем NT-proBNP > 650 нг/л. В почках ответ на лечение может быть определен, например, по снижению протеинурии $> 30\%$ или снижению протеинурии до $< 0,5$ г/24 часа в отсутствие прогрессирования почечной недостаточности. Реагирующие на нейропатию пациенты обычно характеризуются увеличением NIS-LL менее чем на 2 пункта по сравнению с исходным уровнем. Улучшение нейропатии (например, улучшение функции нервов) определяют по снижению NIS-LL по сравнению с

исходным уровнем.

Препарат антител можно вводить внутривенно или подкожно в диапазоне доз от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 30 мг/кг массы тела. Например, дозировки могут составлять приблизительно 0,5 мг/кг массы тела, приблизительно 1,0 мг/кг, приблизительно 1,5 мг/кг, приблизительно 2,0 мг/кг, приблизительно 4,0 мг/кг, приблизительно 5,0 мг/кг, приблизительно 8,0 мг/кг, приблизительно 10 мг/кг, приблизительно 15 мг/кг, приблизительно 16 мг/кг, приблизительно 20 мг/кг, приблизительно 24 мг/кг, приблизительно 25 мг/кг или приблизительно 30 мг/кг массы тела. Для внутривенного введения количество препарата антител, достаточное для достижения нужной дозы для отдельного пациента, переносят из одного или нескольких флаконов в один или несколько пакетов для внутривенного раствора, содержащих жидкость (например, физиологический раствор), и вводят пациенту. В некоторых способах пациенту вводят дозу приблизительно 24 мг/кг любых антител против амилоидных легких цепей, раскрытых в данном документе, таких как, например, биртамимаб. В некоторых способах пациенту вводят дозу приблизительно 16 мг/кг любого из антител против CD38, раскрытых в данном документе, таких как, например, даратумумаб.

Антитело обычно вводят несколько раз. Иллюстративные схема лечения предполагает введение один раз каждые две недели, один раз в месяц или один раз каждые 3-6 месяцев. Например, пациенты могут получать препарат антител один раз каждые четыре недели в виде цикла, например, каждые двадцать восемь дней. Частоту получения дозы можно регулировать в зависимости от фармакокинетического профиля препарата антител у пациента. Например, период полураспада антител может предусматривать частоту получения дозы каждые две недели.

В некоторых способах фармацевтический препарат вводят внутривенно каждые 28 дней с дозой антител против амилоидных легких цепей приблизительно 24 мг/кг. Например, некоторые пациенты могут каждые 28 дней получать внутривенную дозу приблизительно 24 мг/кг любых антител против амилоидных легких цепей, раскрытых в данном документе, таких как, например, биртамимаб. Некоторые такие пациенты получают внутривенную дозу любого из антител против CD38, раскрытых в данном документе, таких как, например, даратумумаб с частотой каждые 28 дней, например, в дозе 16 мг/кг. Некоторые пациенты получают антитело против CD38 раз в неделю. Некоторые пациенты получают антитело против CD38 каждые две недели. Некоторые пациенты получают антитело против CD38 сначала более часто, а с течением времени менее часто. Например, пациент может получать антитело против CD38 раз в неделю в течение некоторого периода времени, затем каждые две недели в течение некоторого периода времени, затем ежемесячно или каждые 28 дней в течение всего периода лечения. одна такая схема введения дозы предусматривает дозы антител против CD38, таких как даратумумаб, раз в неделю в течение восьми недель, с последующим получение дозы каждые две недели в течение четырех месяцев, затем ежемесячное получение дозы в

течение всего периода лечения.

Для некоторых таких пациентов препарат антител против амилоидных легких цепей, перенесенный в пакет для внутривенного раствора, сперва восстанавливают из лиофилизированного препарата до препарата, имеющего рН приблизительно 6,5 и содержащего приблизительно 50 мг/мл антител против амилоидных легких цепей, таких как биртамимаб, приблизительно 25 мМ гистидинового буфера, приблизительно 230 мМ трегалозы и приблизительно 0,2 г/л полисорбата 20.

Для некоторых пациентов нужную дозу одного или нескольких из антитела против амилоидных легких цепей и/или антитела против CD38 можно вводить подкожно без разведения из флакона, содержащего любой из препаратов, раскрытых в данном документе.

В некоторых способах, раскрытых в данном документе, антитело вводят пациенту по меньшей мере в течение 9 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев или в течение более длительного периода времени.

При проведении комбинированной терапии антителом против амилоидных легких цепей и антителом против CD38 два антитела можно вводить одновременно или последовательно в любом порядке, то есть одно антитело вводят перед введением другого антитела, одновременно с другим антителом или после введения другого антитела. Например, комбинированную терапию можно проводить путем введения первого антитела за (например, 1 минуту, 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель перед), одновременно или после (например, через 1 минуту, 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель после) введения второго антитела. В некоторых способах антитело против амилоидных легких цепей и антитело против CD38 вводят пациенту в тот же день, например, одновременно или последовательно в один день. В некоторых способах два антитела вводят отдельно с интервалом по меньшей мере 24 часа, с интервалом 2 дня, с интервалом 3 дня, с интервалом 4 дня, с интервалом 5 дней, с интервалом 6 дней или с интервалом в неделю. Когда два антитела вводят не одновременно, в некоторых способах первым вводят антитело против CD38, затем антитело против амилоидных легких цепей. В других способах сперва вводят антитело против амилоидных легких цепей, затем антитело против CD38.

Дозировку, частоту и способ введения каждого компонента комбинации можно регулировать независимо. Например, одно терапевтическое средство/терапию можно применять перорально три раза в день, тогда как второе терапевтическое средство/терапию можно применять внутримышечно один раз в день. Комбинированную терапию можно применять в виде эпизодических циклов, которые включают периоды отдыха. Соединения также можно смешивать или составлять вместе иным образом таким образом, чтобы одно введение доставляло оба соединения. В этом случае каждое

терапевтическое средство обычно присутствует в количестве 1-95% по массе от общей массы композиции. Альтернативно, препарат антител, раскрытых в данном документе, и второе терапевтическое средство можно готовить отдельно и с индивидуальной величиной дозировки. Комбинации лекарственных средств для лечения могут быть предоставлены в виде компонентов фармацевтической упаковки.

В некоторых комбинациях для применения в лечении AL-амилоидоза, перед получением лечения либо NEOD001, либо даратумумабом пациент не получал лечения. Например, пациент ранее получал любое лечение от AL-амилоидоза, даже стандартное лечение.

В некоторых способах, раскрытых в данном документе, перед лечением плазмоклеточной дискразии пациента лечат либо антителом против амилоидных легких цепей, либо антителом против CD38. Плазмоклеточные дискразии (PCD; также называемые плазмоклеточные нарушения или плазмоклеточные пролиферативные заболевания) представляют собой спектр прогрессивно более тяжелых моноклональных гаммопатий, в которых клон или несколько клонов плазматических клеток избыточно продуцируют и секретируют в кровь поток иммуноглобулина или его фрагментов. PCD могут включать, но без ограничения, моноклональную гаммапатию неясного генезиса (MGUS), бессимптомную миелому, множественную миелому, РС лейкоз, плазмоцитому. В некоторых таких способах пациенты сперва получают лечение антителом против амилоидных легких цепей и антителом против CD38 для стабилизации или улучшения здоровья пациента (например, функции сердца пациента) перед лечением с помощью плазмоклеточной терапии, такой как одно или несколько из иксазомиба, венетоклакса, мелфалана, преднизона, дексаметазона, бортезомиба, карфилзомиба, циклофосфида, талидомида, помалидомида, леналидомида, доксорубицина, доксициклина или антитела против CD38. Лечение плазмоклеточной терапии может включать в себя антитело против CD38, предполагая, что лечение плазмоклеточной терапии происходит после комбинированного лечения антителом против амилоидных легких цепей и антителом против CD38. В одном таком способе раскрытия за лечением комбинацией антитела против амилоидных легких цепей и антитела против CD38 следует лечение плазмоклеточной дискразии, причем лечением дискразии является антитело против CD38, или лечением дискразии является бортезомиб.

Предварительное лечение антителом против амилоидных легких цепей и антителом против CD38 усиливает или может усилить способность пациента переносить побочные эффекты последующей плазмоклеточной терапии. Предварительное лечение может также снизить уровень риска непереносимости плазмоклеточной терапии и риска, связанного с лечением осложнений. В некоторых способах комбинированное лечение антителом против CD38 и антителом против амилоидных легких цепей проводят профилактически до развития AL-амилоидоза.

В таких способах порядок введения и схема введения дозы антитела против амилоидных легких цепей и антитела против CD38 может соответствовать описанному в

данном документе. Например, пациент может получать лечение комбинацией антитела против амилоидных легких цепей и антитела против CD38 для улучшения здоровья пациента, как описано в данном документе. Например, улучшением может быть уменьшение NT-proBNP перед применением плазмоклеточной терапии, такой как, например, бортезомиб. Например, пациент, получавший лечение в виде комбинированной терапии, раскрытой в данном документе, может иметь уменьшение NT-proBNP по сравнению с исходным уровнем более 50%, например, более 55%, более 65%, 74% или более 74%, перед лечением с помощью плазмоклеточной терапии. Другие меры улучшения здоровья пациента описаны в данном документе, например, с помощью измерения других кардиомаркеров (тропина, креатина сыворотки и/или щелочной фосфатазы и с помощью проведения анализа свободных легких цепей в сыворотке (SFLC), количественных анализов иммуноглобулинов, биопсии, электрофореза белков сыворотки (SPEP), электрофореза белков мочи (UPEP), сыворотки, электрофореза иммунофиксации мочи (IFE) и/или методов визуализации органов. Другие меры улучшения также включают стабилизацию или улучшение функционального состояния пациента, измеренного с помощью оценки состояния по шкале Карновского или показателя состояния по шкале ECOG или эквивалентного инструмента функциональной оценки, улучшение непреднамеренной потери веса пациента, плохой выносливости, слабости, медленной походки и низкой физической активности и/или улучшение инструментальной деятельности пациента в повседневной жизни.

Соответственно, некоторые из способов, раскрытых в данном документе, относятся к способам лечения плазмоклеточной дискразии у пациента, в которых пациент сперва получает комбинированную терапию антителом против амилоидных легких цепей и антителом против CD38 перед получением плазмоклеточной терапии. различные проявления РСД могут требовать различных схем лечения. методы лечения РСД могут включать использование гемопоэтических трансплантатов стволовых клеток (HSCT) и/или химиотерапевтических средства. В некоторых способах плазмоклеточной терапией является одно или несколько из иксазомиба, венетоклакса, мелфалана, преднизона, дексаметазона, бортезомиба, карфилзомиба, циклофосамида, талидомида, помалидомида, леналидомида, доксорубина и доксициклина. В некоторых способах плазмоклеточной терапией является бортезомиб.

В некоторых таких способах перед лечением с помощью плазмоклеточной терапии пациенты сперва получают лечение в виде комбинированной терапии антителом против амилоидных легких цепей и антителом против CD38 для стабилизации или улучшения здоровья пациента (например, функции сердца пациента). Улучшение здоровья пациента можно определить, например, путем определения у пациента уменьшения NT-proBNP по сравнению с исходным уровнем более 50%. В частности, улучшение здоровья пациента может проявляться в виде уменьшения NT-proBNP более 55%, более 65%, 74% или более 74% по сравнению с исходным уровнем. Улучшение здоровья пациента может повысить способность пациента переносить побочные эффекты последующей плазмоклеточной

терапии. В таких способах порядок введения и схема введения дозы при комбинированной терапии антителом против амилоидных легких цепей и антителом против CD38 могут соответствовать описанному в данном документе. Например, пациент может получать лечение комбинацией антитела против амилоидных легких цепей и антитела против CD38 для достижения уменьшения NT-proBNP по меньшей мере на 55% перед применением плазмоклеточной терапии, такой как, например, бортезомиб.

Комбинированная терапия антителами, как описано в данном документе, может быть совмещена с плазмоклеточной терапией, чтобы сохранить улучшение здоровья пациента, которое было получено перед плазмоклеточной терапией. Альтернативно, комбинированная терапия антителами может быть прекращена непосредственно перед, за несколько дней, недель или месяцев перед плазмоклеточной терапией, если здоровье пациента улучшилось до такой степени, что пациент может более легко переносить побочные эффекты плазмоклеточной терапии. Например, комбинированную терапию можно применять по меньшей мере в течение 9 месяцев или по меньшей мере в течение 12 месяцев с использованием схемы введения дозы, описанной в данном документе, перед плазмоклеточной терапией и прекращать перед или во время комбинированной терапии антителами.

В некоторых способах у пациента происходит улучшение VGPR более чем на 85% после комбинированной терапии. В некоторых способах улучшение VGPR составляет по меньшей мере 88%. В некоторых способах у пациента происходит улучшение гематологического ответа менее, чем через 60 дней после лечения с помощью комбинированной терапии перед лечением с помощью плазмоклеточной терапии. В некоторых способах у пациента происходит улучшение гематологического ответа менее, чем через 45 дней после лечения с помощью комбинированной терапии перед лечением с помощью плазмоклеточной терапии. В некоторых способах у пациента происходит улучшение гематологического ответа от 1 дня до 28 дней после лечения с помощью комбинированной терапии перед лечением с помощью плазмоклеточной терапии, например, через 7 дней, 14 дней, 21 день или 28 дней после лечения с помощью комбинированной терапии.

Антитело против амилоидных легких цепей может соответствовать описанному в данном документе и предусмотренному в последовательностях для антител против амилоидных легких цепей. Аналогично, антитело против CD38 соответствует описанному в данном документе, и может представлять собой, например, даратумумаб. Аналогично, как описано в данном документе, дозировки антител против амилоидных легких цепей могут составлять от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 30 мг/кг, и их можно вводить внутривенно или подкожно с частотой от приблизительно раз в неделю до приблизительно раз в квартал. В одном способе согласно данному документу доза амилоидной легкой цепи составляет приблизительно 24 мг/кг, а антитело вводят внутривенно каждые 28 дней, и оно может представлять собой препараты, описанные в данном документе.

В некоторых способах, раскрытых в данном документе, способ включает в себя способ улучшения функции сердца у пациента с AL, не отвечающего на лечение NEOD001, включающий добавление к лечению пациента эффективной схемы введения дозы антитела против CD38. Пациенты, не отвечающие на NEOD001, включают пациентов, которые получают лечение CyVorD (циклофосфамид, бортезомиб, дексаметазон). Ответ у пациента может быть измерен в виде кардиологического ответа, такого как NT-proBNP. Пациенты, у которых отсутствует ответ, включают пациентов без улучшения на NEOD001 (с CyVorD или без него) или пациентов, состояние которых продолжает ухудшаться, как показано на фиг. 1. Например, отсутствие ответа у пациента на лечение NEOD001 может быть определено по уровням NT-proBNP у пациента в течение некоторого периода после лечения NEOD001, превышающим или равным уровням NT-proBNP у пациента перед лечением NEOD001. Например, уровни NT-proBNP больше уровней NT-proBNP перед лечением NEOD001.

Схемы введения доз можно менять, и они могут включать в себя период после лечения NEOD001 по меньшей мере два месяца перед введением антитела против CD38. В некоторых случаях пациент может получать по меньшей мере две дозы или три дозы NEOD001 перед получением антитела против CD38. Антитело против CD38 вводят после увеличения NT-pro-BNP более, чем от приблизительно 2000 до приблизительно 15000 пг/мл. Например, увеличение NT-proBNP у пациента может составлять 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000, 10000, 11000, 12000, 13000, 14000 или 15000 пг/мл NT-proBNP. В некоторых способах антитело против CD38 вводят после увеличения у пациента NT-proBNP более приблизительно 12000 пг/мл.

В некоторых способах раскрытия антитело против CD38 вводят после по меньшей мере приблизительно 100% увеличения уровней NT-proBNP. В некоторых способах антитело против CD38 вводят после по меньшей мере приблизительно 200% увеличения уровней NT-proBNP. В некоторых способах антитело против CD38 вводят после по меньшей мере приблизительно 300% увеличения уровней NT-proBNP. Как дополнительно описано в данном документе, антителом против CD38 может быть даратумумаб или изатуксимаб.

В некоторых способах раскрытия даратумумаб вводят пациенту по 16 мг/кг каждые 28 дней. В некоторых способах NEOD001 вводят пациенту по 24 мг/кг каждые 28 дней.

В некоторых способах раскрытия продолжительность лечения антителом против CD38 в комбинации с антителом против амилоидных легких цепей является эффективной для уменьшения уровней NT-proBNP у пациентов по меньшей мере до уровней перед лечением с получением антител против амилоидных легких цепей. В некоторых способах продолжительность является эффективной для уменьшения уровней NT-proBNP у пациентов ниже уровней перед лечением с получением антител против амилоидных легких цепей.

В некоторых способах раскрытия пациент получает по меньшей мере одну дозу, по меньшей мере две, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере 5-12

или более 12 доз антитела против CD38. Также, продолжительность лечения может составлять по меньшей мере 3 месяца, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев и может предусматривать несколько доз антитела против CD38.

Примеры

Следующие примеры включены для иллюстрации способов, раскрытых в данном документе. Некоторые аспекты следующих примеров описаны в показателях методов и процедур, обнаруженных или предусмотренных соавторами настоящего изобретения для хорошей работы на практике, раскрытой в данном документе. В свете настоящего раскрытия и общего уровня в данной области специалистам понятно, что следующие примеры предназначены только для иллюстрации, и что можно использовать множество изменений, модификаций и замен без отклонения от объема раскрытия.

Пример 1. Фаза 3 Клиническая Оценка NEOD001

Глобальное, многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование NEOD001 3 фазы по сравнению с плацебо было проведено у не получавших лечения пациентов с недавно диагностированным AL-амилоидозом и дисфункцией сердца, причем обе группы исследования получали стандартную медицинскую помощь («исследование жизненно важных органов»). Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 для получения 24 мг/кг NEOD001 или плацебо посредством внутривенной инфузии каждые 28 дней. Все пациенты получали химиотерапию на основе бортезомиба одновременно с NEOD001 или плацебо. Плацебо вводили в виде мешка с физиологическим раствором объемом 250 мл один раз каждые 28 дней. Дополнительная информация о дизайне клинического исследования доступна на <https://clinicaltrials.gov>.

Пример 2. Оценка Пациентов, Получавших NEOD001 и даратумумаб

Девять пациентов с AL-амилоидозом из исследования жизненно важных органов, получавших лечение исследуемым моноклональным антителом NEOD001, также получали лечение даратумумабом по 16 мг/кг с разделением первой дозы на два дня. Пациенты получали лечение даратумумабом раз в неделю в течение восьми недель, затем каждые две недели в течение четырех месяцев, затем каждые 28 дней. Из этих 9 пациентов было 4 мужчины и 5 женщин со средним возрастом 68 лет (диапазон, 52-75 лет) и 261 день с момента постановки диагноза (диапазон, 51-2037 дней). Медианное значение NT-proBNP составляло 3807 пг/мл (1326-13193 пг/мл). Инфузии NEOD001 и даратумумаба были разделены на 2 дня и хорошо переносились без какой-либо неожиданной токсичности. Эти девять пациентов с поражением сердца не ответили на первоначальную терапию со схемой на основе бортезомиба. См. Фиг. 1.

Восемьдесят восемь % пациентов достигли > VGPR при даратумумаб+NEOD001 с медианным значением 33 дня, а кардиологические ответы были достигнуты < 90 дней. В отличие от этого, пациенты, которые не участвовали в исследовании жизненно важных органов и получали только даратумумаб (n=10) достигли гематологического и

кардиологического ответов позже (таблица 1). В этом исследовании моноклональные антитела, нацеленные на различные амилоидные легкие цепи и CD38, безопасно объединили у пациентов с системным AL-амилоидозом с поражением сердца. Как показано в таблице 1, высокие показатели гематологического и кардиологического ответов были достигнуты с комбинацией даратумумаба и NEOD001 по сравнению с пациентами, получавшими только даратумумаб.

Таблица 1

Характеристики пациентов и результаты

	NEOD001 плюс даратумумаб (n=9)	Даратумумаб (n=10)
Изотип легкой цепи	лямбда (λ): 89% каппа (κ): 11%	лямбда (λ): 70% каппа (κ): 30%
Вовлечение органов	Сердце: 88% Почка: 44%	Сердце: 70% Почка: 80%
Нет предшествующего лечения	1	3
Гематологический ответ (>VGPR)	8/9 (88%)	8/10 (80%)
Среднее время до наилучшего гематологического ответа (дни)	33 (диапазон: 19-161)	75 (диапазон: 22-242)
Медианный уровень NT- proBNP на исходном уровне (пг/мл)	3807 (диапазон: 1326-13193)	960 (диапазон: 369-3134)
Кардиологический ответ	7/8 (88%)	4/6 (67%)
Среднее время до кардиологического ответа (дни)	86	115 дней
Снижение NT-proBNP (медианное значение)	74%	50%

На фиг. 1 показан репрезентативный ответ, измеренный с помощью NT-proBNP у пациентов с прогрессирующим ухудшением поражения сердца AL несмотря на лечение

NEOD001 и CyVorD (циклофосфамид, бортезомиб, дексаметазон) с последующим добавлением к терапии даратумумаба. Двойная комбинированная терапия антителами позволила повернуть ухудшение кардиологического ответа.

На фиг. 2A-B показано совмещение двух кривых, показывающее быстрое кардиологическое улучшение, основанное на ответе на NT-proBNP (фиг. 2A) и постепенном улучшении легкой цепи лямбда (фиг. 2B) после терапии двойным антителом. Эта картина является нетипичной для пациентов с AL, испытывающих реакции органов. Обычно реакция органов составляет несколько месяцев от фазы реакции легкой цепи.

Раскрытие каждого патента, заявки на патент и публикации, процитированной в данном документе, полностью включено настоящим в данный документ посредством ссылки. Хотя это раскрытие было раскрыто со ссылкой на конкретные варианты осуществления, специалисты в данной области могут разработать другие варианты осуществления и варианты этого раскрытия без отклонения от истинной сущности и объема раскрытия. Прилагаемая формула изобретения включает все такие варианты осуществления и эквивалентные варианты.

Последовательности

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

DVVMTQSPLSLPVTPEPASICRSSQSLVHSTGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYK
VSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPFTFGGGTKVEIK

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMYWIRQAPGKGLEWVARIRSK
SNNYAIYYADSVKDRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARPYSDSFAYWGQG
TLVTVSS

SEQ ID NO: 03 2A4 VL CDR1

RSSQSLVHSTGNTYLH

SEQ ID NO: 04 2A4 VL CDR2

KVSNRFS

SEQ ID NO: 05 2A4 VL CDR3

SQSTHVPFT

SEQ ID NO: 06 2A4 VH CDR1

GFTFNTYAMY

SEQ ID NO: 07 2A4 VH CDR2

RIRSKSNNYAIYYADSVKD

SEQ ID NO: 08 2A4 VH CDR3

PYSDSFAY

SEQ ID NO: 09 7D8 VL CDR1

RSSLSLVHSTGNTYLH

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

DVVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLVHSTGNTYLHWYLVKPGQSPQLLIYK
VSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPFTFGGGTKVEIKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMYWIRQAPGKGLEWVARIRSK
SNNYAIYYADSVKDRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARPYSDSFAYWGQG
TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP
APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY
SKLTVDKSRWQQGNVDFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMYWIRQAPGKGLEWVARIRSK
SNNYAIYYADSVKDRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARPYSDSFAYWGQG
TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP
APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVDFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMYWIRQAPGKGLEWVARIRSK
SNNYAIYYADSVKDRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARPYSDSFAYWGQG
TLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVNHDHPSNTKVDKTKVERKCCVECPAPP
VAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTL
PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVDFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 14 SEQ ID NO: 7 из патента США № 7829673

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAFSWVRQAPGQGLEWMTRVIP
 FLGIANSAQKFQGRVTITADKSTSTAYMDLSSLRSEDTAVYYCARDIAALGPFDYWGQ
 GTLVTVSSAS

SEQ ID NO: 15 SEQ ID NO: 17 из патента США № 7829673

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFNSFAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGS
 GGGTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAKDKILWFGPEVFDYW
 GQGTLVTVSSAS

SEQ ID NO: 16 SEQ ID NO: 27 из патента США № 7829673

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIYYPH
 DSDARYSPSFQGVTFSAKKSISTAYLQWSSLKASDTAMYVCARHVGWGSRYWYFDL
 WGRGTLVTVSS

SEQ ID NO: 17 SEQ ID NO: 2 из патента США № 7829673

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQS
 GVPSRFGSGSGTDFTLTISSLPEDFATYYCQQYNSYPRTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 18 SEQ ID NO: 12 из патента США № 7829673

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRA
 TGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 19 SEQ ID NO: 22 из патента США № 7829673

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPGLLIYDASNRA
 SGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGGGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 20 SEQ ID NO: 8 из патента США № 7829673

SYAFS

SEQ ID NO: 21 SEQ ID NO: 9 из патента США № 7829673

RVIPFLGIANSAQKFQ

SEQ ID NO: 22 SEQ ID NO: 10 из патента США № 7829673

DDIAALGPFDY

SEQ ID NO: 23 SEQ ID NO: 3 из патента США № 7829673

RASQGISSWLA

SEQ ID NO: 24 SEQ ID NO: 4 из патента США № 7829673

AASSLQS

SEQ ID NO: 25 SEQ ID NO: 5 из патента США № 7829673

QQYNSYPRT

SEQ ID NO: 26 SEQ ID NO: 18 из патента США № 7829673

SFAMS

SEQ ID NO: 27 SEQ ID NO: 19 из патента США № 7829673

AISGSGGGTYYADSVKG

SEQ ID NO: 28 SEQ ID NO: 20 из патента США № 7829673

DKILWFGPEVFDY

SEQ ID NO: 29 SEQ ID NO: 13 из патента США № 7829673

RASQSVSSYLA

SEQ ID NO: 30 SEQ ID NO: 14 из патента США № 7829673

DASNRAT

SEQ ID NO: 31 SEQ ID NO: 15 из патента США № 7829673

QQRSNWPPTF

SEQ ID NO: 32 SEQ ID NO: 5 из патента США № 8263746

QVQLVQSGAEVKKPFA3VKVSCKASGYTFTSYSINWVRQAPGQGLEWMFYIDP
NRGNTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDVAVYYCAREYIYFIHGMLDFW
GQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 33 SEQ ID NO: 13 из патента США № 8263746

DIVMTQSPSLSPVTPGEPASISCRSSQSLLFIDGNNYLNWYLQKPGQSPQLLIYLG
NRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQYSSKSATFGQGTKVEIKRT

SEQ ID NO: 34 SEQ ID NO: 6 из патента США № 8263746

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVSNIRS
DGSWYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRYWSKSHASVTD
YWGQGLVTVSS*

SEQ ID NO: 35 SEQ ID NO: 14 из патента США № 8263746

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDISAFLNWFYQQKPKGKAPKLLIYKVSNLQ
SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFATYYCQAYSGSITFGQGTKVEIKRT

SEQ ID NO: 36 SEQ ID NO: 7 из патента США № 8263746

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVSNIIYS
DGSNTFYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNMYRWPFFHYFFD
YWGQGLVTVSS

SEQ ID NO: 37 SEQ ID NO: 15 из патента США № 8263746

DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNKYVSWYQQKPGQAPVVIYGDNNRPS
GIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCSSYDSSYFVFGGGTKLTVLGQ

SEQ ID NO: 38 SEQ ID NO: 8 из патента США № 8263746

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSNGMSWVRQAPGKGLEWVSNISYL
SSSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARFYGYFNYADVWGQ
GTLVTVSS

SEQ ID NO: 39 SEQ ID NO: 16 из патента США № 8263746

DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGHYYASWYQQKPGQAPVLVIYRDNDRPS
GIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQSYDYLDHDFVFGGGTKLTVLGQ

SEQ ID NO: 40 SEQ ID NO: 22 из патента США № 8263746

MANCEFSPVSGDKPCCRLSRRAQLCLGVSILVLILVVVLA VVVPRWRQQWSGPG
TTKRFPEVTLARCVKYTEIHPERHVDQCQSVWDAFKGAFISKHPCNITEEDYQPLMKLG
TQTVPCNKILLWSRIKDLAQFTQVQRDMFTLEDTLGLYLDLTLWCGEFNTSKINYQS
CPDWRKDCSNNPVSFVWKTVSRRFAEAACDVVHVMLNGSRSKIFDKNSTFGSVEVHNL
QPEKVQTLAWVIHGGREDSRDLCDPTIKELESIIKRNIFSCKNIYRDPKFLQCVKNP
EDSSCTSEI

SEQ ID NO: 41 SKRNIFSCKNIYR

SEQ ID NO: 42 EKVQTTLEAWVIHGG

SEQ ID NO: 43 Последовательность тяжелой цепи DARZALEX®, представленного на https://www.genome.jp/dbget-bin/www_bget?dr:D10777

EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAVSGFTFN SFAMSWVRQA PGKGLEWVSA
 ISGSGGGTYADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYFCAKDK
 ILWFGPEVFD YWGQGLTVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKST SGGTAALGCL
 VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLGT
 QTYICNVNHK PSNTKVDKRV EPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPP
 KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH
 NAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT
 ISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG
 QPENNYKTP PVLDSGDSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNH
 YTQKSLSLSP GK

SEQ ID NO: 44 Последовательность легкой цепи DARZALEX®, представленного на https://www.genome.jp/dbget-bin/www_bget?dr:D10777

EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD
 ASNRATGIPARFSGSGGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCQQ RSNWPPTFGQ
 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQG
 LSSPVTKSFN RGEK

SEQ ID NO: 45 SEQ ID NO: 2 US 2017/0008966SKRNIQFSCCKNIYR

SEQ ID NO: 46 SEQ ID NO: 3 US 2017/0008966

EKVQTTLEAWVIHGG

SEQ ID NO: 47 SEQ ID NO: 6 US 2017/0008966

SFAMS

SEQ ID NO: 48 SEQ ID NO: 7 US 2017/0008966

AISGSGGGTYADSVK

SEQ ID NO: 49 SEQ ID NO: 8 US 2017/0008966

DKILWFGPEVFDY

SEQ ID NO: 50 SEQ ID NO: 9 US 2017/0008966

RASQSVSSYLA

SEQ ID NO: 51 SEQ ID NO: 10 US 2017/0008966

DASNRAT

SEQ ID NO: 52 SEQ ID NO: 11 US 2017/0008966

QQRSNWPPTF

SEQ ID NO: 53 SEQ ID NO: 4 US 2017/0008966

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFN SFAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGS
 GGGTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAKDKILWFGPEVFDYW
 GQGTLTVSS

SEQ ID NO: 54 SEQ ID NO: 5 US 2017/0008966

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRA
TGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 55 SEQ ID NO: 12 US 2017/0008966

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA VSGFTFNSFAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGS
GGGTY YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAKDKILWFGEPVFDY W
GQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC
PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 56 SEQ ID NO: 13 US 2017/0008966

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRA
TGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF
IFPPSDEQLKSGTASVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSL
SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 57 SEQ ID NO: 14 US 2017/0008966

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGTFSSYAFSWVRQAPGQGLEWMTRVIP
FLGIANSAQKFQGRVTITADKSTSTAYMDLSSLRSEDTAVYYCARDIAALGPFDYWGQ
GTLVTVSSAS

SEQ ID NO: 58 SEQ ID NO: 15 US 2017/0008966

DIQMTQSPSSLSASV GDRVITICRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQYNSYPRTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 59 SEQ ID NO: 16 US 2017/0008966

EVQLVQSGAEVKKPGESL KISKSGSYFSNYWIGWVRQMPGKGLEWMIIYPH
DSDARYSPSFQGQVTF SADKSISTAYLQWSSLKASDTAMY YCARHVGWGSRYWYFDL
WGRGTLVTVSS

SEQ ID NO: 60 SEQ ID NO: 17 US 2017/0008966

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRA
TGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 61 SEQ ID NO: 18 US 2017/0008966

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMNWVRQAPGKGLEWVSGISG
DPSNTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLPLVYTGFAYWG
QGTLVTVSS

SEQ ID NO: 62 SEQ ID NO: 19 US 2017/0008966

DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNLRHYYVYWYQQKPGQAPVLVIYGDSKRPS
GIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQTYTGFA3LVFGGGTKLTVLGQ

SEQ ID NO: 63 SEQ ID NO: 20 US 2017/0008966

QVQLVQSGAEVAKPGTSVKLSCKASGYTFTDYWMQWVKQRPGQGLEWIGTIYP
GDGDTGYAQKFQ GKATLTADKSSKTVYMHLSLASEDSAVYYCARGDY YGSNSLDYW

GQGTSVTVSS

SEQ ID NO: 64 SEQ ID NO: 21 US 2017/0008966

DIVMTQSHLSMSTSLGDPVSITCKASQDVSTVVAWYQQKPGQSPRRLIYSASYRY
IGVPDRFTGSGAGTDFTFITSSVQAEDLAVYYCQQHYSPPYTFGGGTKLEIK

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения пациента с AL-амилоидозом, включающий введение пациенту эффективной дозы антитела против амилоидных легких цепей в комбинации с антителом против CD38.

2. Способ по п. 2, в котором антитело против амилоидных легких цепей конкурирует за связывание с амилоидным А пептидом человека или иммуноглобулином с легкой цепью каппа человека или лямбда человека с антителом 2A4 (учетный номер ATCC 9662) или 7D8 (учетный номер ATCC PTA-9468) или связывается с тем же эпитопом, который конкурирует за связывание с иммуноглобулином с легкой цепью каппа человека или лямбда человека с 11-1F4.

3. Способ по п. 2, в котором антитело против амилоидных легких цепей является гуманизированным вариантом 2A4.

4. Способ по п. 1, в котором антитело против амилоидных легких цепей содержит переменную область легкой цепи, содержащую три определяющих комплементарность области, приведенных в SEQ ID NO: 3, 4 и 5, и переменную область тяжелой цепи, содержащую три определяющих комплементарность области, приведенных в SEQ ID NO: 6, 7 и 8.

5. Способ по п. 1, в котором переменная область легкой цепи антитела против амилоидных легких цепей содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 1.

6. Способ по п. 1, в котором переменная область тяжелой цепи антитела против амилоидных легких цепей содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 2.

7. Способ по п. 1, в котором переменная область легкой цепи антитела против амилоидных легких цепей содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 1, а переменная область тяжелой цепи антитела против амилоидных легких цепей содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 2.

8. Способ по п. 1, в котором антитело против амилоидных легких цепей содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 10, и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 11, 12 или 13.

9. Способ по п. 8, в котором антитело против амилоидных легких цепей содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 10, и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 12.

10. Способ по п. 8, в котором антителом против амилоидных легких цепей является бираммидом.

11. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором антитело против CD38 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14 или 15.

12. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором антитело против CD38 содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 17 или 18.

13. Способ по любому из пп. 1-10, в котором антитело против CD38 содержит аминокислотные последовательности переменных областей тяжелой и легкой цепей, приведенные в (a) SEQ ID NO: 14 и 17, соответственно; (b) SEQ ID NO: 15 и 18, соответственно; (c) SEQ ID NO: 16 и 19, соответственно; (d) SEQ ID NO: 43 и 44, соответственно; (e) SEQ ID NO: 53 и 54, соответственно; (f) SEQ ID NO: 57 и 58, соответственно; (g) SEQ ID NO: 59 и 60, соответственно; (h) SEQ ID NO: 61 и 62, соответственно; или (i) SEQ ID NO: 63 и 64, соответственно.

14. Способ по любому из пп. 1-10, в котором антитело против CD38 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 47, 48 и 49, соответственно, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 50, 51 и 52, соответственно.

15. Способ по любому из пп. 1-10, в котором антитело против CD38 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 20, 21 и 22, соответственно, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 23, 24 и 25, соответственно.

16. Способ по любому из пп. 1-10, в котором антитело против CD38 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 26, 27 и 28, соответственно, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 29, 30 и 31, соответственно.

17. Способ по любому из пп. 1-10, в котором антитело против CD38 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 32, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 33.

18. Способ по любому из пп. 1-10, в котором антитело против CD38 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 34, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 35.

19. Способ по любому из пп. 1-10, в котором антитело против CD38 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 36, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 37.

20. Способ по любому из пп. 1-10, в котором антитело против CD38 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 38, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 39.

21. Способ по любому из пп. 1-10, в котором антителом против CD38 является даратумумаб.

22. Способ по любому из пп. 1-10, в котором антитело против CD38 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 43, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 44.

23. Способ по любому из пп. 1-10, в котором антителом против CD38 является изатуксимаб.

24. Способ по любому из пп. 1-10, в котором антитело против CD38 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 53, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 54.

25. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором пациент ранее получал лечение иксазомибом, венетоклаксом, мелфаланом, преднизолоном, дексаметазоном, бортезомибом, карфилзомибом, циклофосфамидом, талидомидом, помалидомидом, леналидомидом, доксорубицином, доксициклином, даратумумабом, аутологичным трансплантатом или их комбинациями.

26. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором пациент не отвечал на лечение бортезомибом.

27. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором антитело против амилоидных легких цепей и антитело против CD38 вводят пациенту путем внутривенных инфузий, разделенных на два дня.

28. Способ по п. 27, в котором сперва вводят антитело против амилоидных легких цепей.

29. Способ по п. 27, в котором первым вводят антитело против CD38.

30. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором пациент достиг большего VGPR после лечения по сравнению с пациентом, получавшим только антитело против CD38.

31. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором пациент достиг гематологического ответа за более короткое время после лечения по сравнению с пациентом, получавшим только антитело против CD38.

32. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором пациент достиг кардиологического ответа за более короткое время после лечения по сравнению с пациентом, получавшим только антитело против CD38.

33. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором пациент достиг большего снижения NT-proBNP после лечения по сравнению с пациентом, получавшим только антитело против CD38.

34. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором дозировка антитела против амилоидных легких цепей составляет от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 30 мг/кг, и антитело против амилоидных легких цепей вводят внутривенно или подкожно с частотой от приблизительно раз в неделю до приблизительно раз в квартал.

35. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором эффективную дозу антитела против амилоидных легких цепей вводят в виде препарата, содержащего:

а) антитело против амилоидных легких цепей в концентрации приблизительно 50 мг/мл;

б) гистидиновый буфер в концентрации приблизительно 25 мМ;

с) трегалозу в концентрации приблизительно 230 мМ;

д) полисорбат 20 в концентрации приблизительно 0,2 г/л; и

рН которого составляет приблизительно 6,5.

36. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором антителом против амилоидных легких цепей или антителом против CD38 является Fab, Fab', F(ab')₂, F(ab)₂, Dab, нанотело или Fv.

37. Способ по п. 35, в котором дозу антитела против амилоидных легких цепей вводят внутривенно после переноса некоторого количества препарата, требуемого для дозы, из флакона в пакет для внутривенного раствора, содержащий жидкость.

38. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором доза амилоидной легкой цепи составляет приблизительно 24 мг/кг, а антитело вводят внутривенно каждые 28 дней.

39. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором продолжительность лечения составляет по меньшей мере 9 месяцев.

40. Способ по п. 36, в котором продолжительность лечения составляет по меньшей мере 12 месяцев.

41. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором у пациента происходит улучшение VGPR более чем на 85% после лечения.

42. Способ по п. 41, в котором улучшение составляет по меньшей мере 88%.

43. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором у пациента происходит улучшение гематологического ответа менее, чем через 60 дней после лечения.

44. Способ по п. 43, в котором у пациента происходит улучшение менее, чем через

45 дней.

45. Способ по п. 43, в котором у пациента происходит улучшение через 33 дня или менее.

46. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором уровень NT-proBNP пациента снижается по меньшей мере на 55% после лечения.

47. Способ по п. 46, в котором уровень NT-proBNP снижается по меньшей мере на 65%.

48. Способ по п. 46, в котором уровень NT-proBNP снижается на 74% или более.

49. Способ по любому предыдущему пункту, в котором перед получением лечения либо антителом против амилоидных легких цепей, либо антителом против CD38 пациент не получал лечения.

50. Способ лечения плазмоклеточной дискразии у пациента, в котором пациент сперва получает комбинированную терапию антителом против амилоидных легких цепей и антителом против CD38 перед получением плазмоклеточной терапии.

51. Способ по п. 50, в котором плазмоклеточная дискразия выбрана из группы, состоящей из моноклональной гаммапатии неясного генезиса (MGUS), бессимптомной миеломы, множественной миеломы, РС лейкоза, плазмоцитомы.

52. Способ по п. 51, в котором плазмоклеточная дискразия вызвала у пациента AL-амилоидоз.

53. Способ по любому из пп. 50-52, в котором плазмоклеточная терапия выбрана из группы, состоящей из иксазомиба, венетоклакса, мелфалана, преднизона, дексаметазона, бортезомиба, карфилзомиба, циклофосфамида, талидомида, помалидомида, леналидомида, доксорубицина и доксициклина.

54. Способ по любому из пп. 50-53, в котором комбинированная терапия стабилизирует или улучшает здоровье пациента, причем стабилизацию или улучшение здоровья пациента измеряют по очень хорошему частичному ответу (VGPR) и/или уровням NT-proBNP.

55. Способ по п. 54, в котором стабилизация или улучшение здоровья пациента включает в себя стабилизацию или улучшение функции сердца пациента перед получением плазмоклеточной терапии.

56. Способ по любому из пп. 50-55, в котором пациент получает плазмоклеточную терапию после достижения снижения уровней NT-proBNP относительно уровней NT-proBNP у пациентов перед получением комбинированной терапии антителом против амилоидных легких цепей и антителом против CD38.

57. Способ по п. 56, в котором уровень NT-proBNP снижается по меньшей мере на 55%.

58. Способ по п. 56, в котором уровень NT-proBNP снижается по меньшей мере на 65%.

59. Способ по п. 56, в котором уровень NT-proBNP снижается на 74% или более.

60. Способ по любому из пп. 50-59, в котором антитело против амилоидных легких

цепей конкурирует за связывание с амилоидным А пептидом человека или иммуноглобулином с легкой цепью каппа или лямбда человека с антителом 2A4 (учетный номер ATCC 9662) или 7D8 (учетный номер ATCC PTA-9468) или связывается с тем же эпитопом, который конкурирует за связывание с иммуноглобулином с легкой цепью каппа (κ) человека или лямбда (λ) человека с 11-1F4.

61. Способ по п. 60, в котором антитело против амилоидных легких цепей является гуманизированным вариантом 2A4.

62. Способ по любому из пп. 50-61, в котором антитело против амилоидных легких цепей содержит переменную область легкой цепи, содержащую три определяющих комплементарности области, приведенных в SEQ ID NO: 3, 4 и 5, и переменную область тяжелой цепи, содержащую три определяющих комплементарности области, приведенных в SEQ ID NO: 6, 7 и 8.

63. Способ по п. 62, в котором переменная область легкой цепи антитела против амилоидных легких цепей содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 1.

64. Способ по любому из пп. 62-63, в котором переменная область тяжелой цепи антитела против амилоидных легких цепей содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 2.

65. Способ по любому из пп. 62-64, в котором переменная область легкой цепи антитела против амилоидных легких цепей содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 1, а переменная область тяжелой цепи антитела против амилоидных легких цепей содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 2.

66. Способ по любому из пп. 62-65, в котором антитело против амилоидных легких цепей содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 10, и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 11, 12 или 13.

67. Способ по п. 66, в котором антитело против амилоидных легких цепей содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 10, и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 12.

68. Способ по любому из пп. 50-67, в котором антителом против амилоидных легких цепей является биртамимаб.

69. Способ по любому из пп. 50-68, в котором антитело против CD38 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14 или 15.

70. Способ по любому из пп. 50-68, в котором антитело против CD38 содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 17 или 18.

71. Способ по любому из пп. 50-68, в котором антитело против CD38 содержит

аминокислотные последовательности переменных областей тяжелой и легкой цепей, приведенные в (a) SEQ ID NO: 14 и 17, соответственно; (b) SEQ ID NO: 15 и 18, соответственно; (c) SEQ ID NO: 16 и 19, соответственно; (d) SEQ ID NO: 43 и 44, соответственно; (e) SEQ ID NO: 53 и 54, соответственно; (f) SEQ ID NO: 57 и 58, соответственно; (g) SEQ ID NO: 59 и 60, соответственно; (h) SEQ ID NO: 61 и 62, соответственно; или (i) SEQ ID NO: 63 и 64, соответственно.

72. Способ по любому из пп. 50-68, в котором антитело против CD38 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 47, 48 и 49, соответственно, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 50, 51 и 52, соответственно.

73. Способ по любому из пп. 50-68, в котором антитело против CD38 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 20, 21 и 22, соответственно, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 23, 24 и 25, соответственно.

74. Способ по любому из пп. 50-68, в котором антитело против CD38 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 26, 27 и 28, соответственно, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 29, 30 и 31, соответственно.

75. Способ по любому из пп. 50-68, в котором антитело против CD38 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 32, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 33.

76. Способ по любому из пп. 50-68, в котором антитело против CD38 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 34, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 35.

77. Способ по любому из пп. 50-68, в котором антитело против CD38 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 36, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательности

CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 37.

78. Способ по любому из пп. 50-68, в котором антитело против CD38 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 38, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 39.

79. Способ по любому из пп. 50-78, в котором антителом против CD38 является даратумумаб.

80. Способ по любому из пп. 50-79, в котором плазмоклеточной терапией является бортезомиб.

81. Способ по любому из пп. 50-80, в котором дозировка антитела против амилоидных легких цепей составляет от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 30 мг/кг, и антитело против амилоидных легких цепей вводят внутривенно или подкожно с частотой от приблизительно раз в неделю до приблизительно раз в квартал.

82. Способ по любому из пп. 81, в котором доза амилоидной легкой цепи составляет приблизительно 24 мг/кг, а антитело вводят внутривенно каждые 28 дней.

83. Способ по любому из пп. 81-82, в котором дозу антитела против амилоидных легких цепей вводят в виде препарата, содержащего:

а) антитело против амилоидных легких цепей в концентрации приблизительно 50 мг/мл;

б) гистидиновый буфер в концентрации приблизительно 25 мМ;

с) трегалозу в концентрации приблизительно 230 мМ;

д) полисорбат 20 в концентрации приблизительно 0,2 г/л; и

рН которого составляет приблизительно 6,5.

84. Способ по п. 83, в котором дозу антитела против амилоидных легких цепей вводят внутривенно после переноса некоторого количества препарата, требуемого для дозы, из флакона в пакет для внутривенного раствора, содержащий жидкость.

85. Способ по любому из пп. 50-84, в котором комбинированную терапию проводят по меньшей мере в течение 9 месяцев перед плазмоклеточной терапией.

86. Способ по любому из пп. 50-84, в котором комбинированную терапию проводят по меньшей мере за 12 месяцев перед плазмоклеточной терапией.

87. Способ по любому из пп. 50-86, в котором у пациента происходит улучшение VGPR более чем на 85% после комбинированной терапии.

88. Способ по п. 87, в котором улучшение VGPR составляет по меньшей мере 88%.

89. Способ по любому из пп. 50-88, в котором у пациента происходит улучшение гематологического ответа менее, чем через 60 дней после лечения с помощью комбинированной терапии.

90. Способ по п. 89, в котором у пациента происходит улучшение

гематологического ответа менее, чем через 45 дней после лечения с помощью комбинированной терапии.

91. Способ по п. 89, в котором у пациента происходит улучшение гематологического ответа от 1 дня до 28 дней после лечения с помощью комбинированной терапии.

92. Способ по п. 91, в котором лечение плазмоклеточной терапии начинается по меньшей мере через 28 дней после лечения с помощью комбинированной терапии.

93. Комбинация антитела против амилоидных легких цепей и антитела против CD38 для применения в лечении AL-амилоидоза.

94. Комбинация для применения по п. 93, в котором антитело против амилоидных легких цепей конкурирует за связывание с амилоидным А пептидом человека или иммуноглобулином с легкой цепью каппа человека или лямбда человека с антителом 2A4 (учетный номер ATCC 9662) или за связывание с иммуноглобулином с легкой цепью каппа человека или лямбда человека с 11-1F4.

95. Комбинация для применения по п. 94, в котором антитело против амилоидных легких цепей является гуманизированным вариантом 2A4.

96. Комбинация для применения по п. 93, в котором антитело против амилоидных легких цепей содержит переменную область легкой цепи, содержащую три определяющих комплементарность области, приведенных в SEQ ID NO: 3, 4 и 5, и переменную область тяжелой цепи, содержащую три определяющих комплементарность области, приведенных в SEQ ID NO: 6, 7 и 8.

97. Комбинация для применения по п. 96, в которой переменная область легкой цепи антитела против амилоидных легких цепей содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 1.

98. Комбинация для применения по п. 96, в которой переменная область тяжелой цепи антитела против амилоидных легких цепей содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 2.

99. Комбинация для применения по п. 96, в которой переменная область легкой цепи антитела против амилоидных легких цепей содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 1, а переменная область тяжелой цепи антитела против амилоидных легких цепей содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 2.

100. Комбинация для применения по п. 93, в которой антитело против амилоидных легких цепей содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 10, и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 11, 12 или 13.

101. Комбинация для применения по п. 100, в которой антитело против амилоидных легких цепей содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 10, и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 12.

102. Комбинация для применения по любому из пп. 93-101, в которой антителом против амилоидных легких цепей является биртамимаб.

103. Комбинация для применения по любому из пп. 93-102, в которой антитело против CD38 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 14 и 15.

104. Комбинация для применения по любому из пп. 93-102, в которой антитело против CD38 содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 17 и 18.

105. Комбинация для применения по любому из пп. 93-102, в которой антитело против CD38 содержит аминокислотные последовательности переменных областей тяжелой и легкой цепей, приведенные в (a) SEQ ID NO: 14 и 17, соответственно; (b) SEQ ID NO: 15 и 18, соответственно; или (c) SEQ ID NO: 16 и 19, соответственно; (d) SEQ ID NO: 43 и 44, соответственно; (e) SEQ ID NO: 53 и 54, соответственно; (f) SEQ ID NO: 57 и 58, соответственно; (g) SEQ ID NO: 59 и 60, соответственно; (h) SEQ ID NO: 61 и 62, соответственно; или (i) SEQ ID NO: 63 и 64, соответственно.

106. Комбинация для применения по любому из пп. 93-102, в которой антитело против CD38 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 47, 48 и 49, соответственно, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 50, 51 и 52, соответственно.

107. Комбинация для применения по любому из пп. 93-102, в которой антитело против CD38 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 20, 21 и 22, соответственно, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 23, 24 и 25, соответственно.

108. Комбинация для применения по любому из пп. 93-102, в которой антитело против CD38 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 26, 27 и 28, соответственно, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 29, 30 и 31, соответственно.

109. Комбинация для применения по любому из пп. 93-102, в которой антитело против CD38 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 32, и переменную область легкой цепи,

содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 33.

110. Комбинация для применения по любому из пп. 93-102, в которой антитело против CD38 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 34, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 35.

111. Комбинация для применения по любому из пп. 93-102, в которой антитело против CD38 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 36, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 37.

112. Комбинация для применения по любому из пп. 93-102, в которой антитело против CD38 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 38, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из антитела, содержащего аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 39.

113. Комбинация для применения по любому из пп. 93-102, в которой антителом против CD38 является даратумумаб.

114. Комбинация для применения по любому из пп. 93-102, в которой антитело против CD38 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 43, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 44.

115. Комбинация для применения по любому из пп. 93-102, в которой антителом против CD38 является изатуксимаб.

116. Комбинация для применения по любому из пп. 93-102, в которой антитело против CD38 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 53, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 54.

117. Комбинация для применения по любому из пп. 93-116, в которой перед получением лечения либо антителом против амилоидных легких цепей, либо антителом против CD38 пациент не получал лечения.

118. Способ улучшения функции сердца у пациента с AL, не отвечающего на лечение NEOD001, включающий добавление к лечению пациента эффективной схемы введения дозы антитела против CD38 в комбинации NEOD001.

119. Способ по п. 118, в котором отсутствие ответа у пациента на лечение NEOD001 определяют по уровням NT-proBNP у пациента в течение некоторого периода после лечения NEOD001, большим или равным уровням NT-proBNP у пациента перед лечением NEOD001.

120. Способ по п. 119, в котором уровни NT-pro-BNP больше уровней NT-proBNP перед лечением NEOD001.

121. Способ по любому из пп. 118-120, в котором период после лечения NEOD001 составляет по меньшей мере два месяца.

122. Способ по любому из пп. 118-121, в котором пациент получает по меньшей мере две дозы NEOD001 перед получением антитела против CD38.

123. Способ по любому из пп. 118-121, в котором пациент получает по меньшей мере три дозы NEOD001 перед получением антитела против CD38.

124. Способ по любому из пп. 118-123, в котором антитело против CD38 вводят после увеличения у пациента NT-proBNP более приблизительно 6000 пг/мл.

125. Способ по любому из пп. 118-123, в котором антитело против CD38 вводят после увеличения у пациента NT-proBNP более приблизительно 12000 пг/мл.

126. Способ по любому из пп. 118-125, в котором антитело против CD38 вводят после по меньшей мере приблизительно 100% увеличения уровней NT-proBNP.

127. Способ по любому из пп. 118-125, в котором антитело против CD38 вводят после по меньшей мере приблизительно 200% увеличения уровней NT-proBNP.

128. Способ по любому из пп. 118-125, в котором антитело против CD38 вводят после по меньшей мере приблизительно 300% увеличения уровней NT-proBNP.

129. Способ по любому из пп. 118-128, в котором пациент с AL ранее получал NEOD001 и CyVorD.

130. Способ по любому из пп. 118-128, в котором антителом против CD38 является даратумумаб или изатуксимаб.

131. Способ по п. 130, в котором антителом против CD38 является даратумумаб.

132. Способ по п. 131, в котором даратумумаб вводят пациенту по 16 мг/кг каждые 28 дней.

133. Способ по любому из пп. 118-132, в котором NEOD001 при введении в комбинации с антителом против CD38, вводят пациенту по 24 мг/кг каждые 28 дней.

134. Способ по любому из пп. 118-133, в котором продолжительность лечения антителом против CD38 является эффективной для уменьшения уровней NT-proBNP у пациентов по меньшей мере до уровней перед получением лечения NEOD001.

135. Способ по п. 134, в котором продолжительность является эффективной для уменьшения уровней NT-proBNP у пациентов ниже уровней перед получением лечения NEOD001.

136. Способ по п. 134, в котором лечение включает в себя по меньшей мере одну дозу антитела против CD38.

137. Способ по п. 134, в котором лечение включает в себя по меньшей мере две

дозы антитела против CD38.

138. Способ по п. 134, в котором лечение включает в себя по меньшей мере три дозы антитела против CD38.

139. Способ по п. 134, в котором продолжительность составляет по меньшей мере девять месяцев.

140. Способ по п. 134, в котором продолжительность составляет по меньшей мере двенадцать месяцев.

141. Способ по любому из пп. 1-48, в котором пациента лечат комбинацией антитела против амилоидных легких цепей и антитела против CD38 для стабилизации или улучшения здоровья пациента перед получением плазмоклеточной терапии.

142. Способ по п. 140, в котором плазмоклеточная терапия включает в себя одно или несколько из иксазомиба, венетоклакса, мелфалана, преднизона, дексаметазона, бортезомиба, карфилзомиба, циклофосфида, талидомида, помалидомида, леналидомида, доксорубицина и/или доксициклина, таким образом повышая способность пациента переносить побочные эффекты плазмоклеточной терапии.

143. Способ по п. 141, в котором стабилизацию или улучшение здоровья пациента измеряют по VGPR и/или уровням NT-proBNP.

144. Способ по п. 141, в котором стабилизация или улучшение здоровья пациента включает в себя стабилизацию или улучшение функции сердца пациента.

145. Способ по п. 144, в котором пациент получает плазмоклеточную терапию после достижения снижения NT-proBNP относительно уровней NT-proBNP у пациентов перед получением лечения комбинацией антитела против амилоидных легких цепей и антитела против CD38.

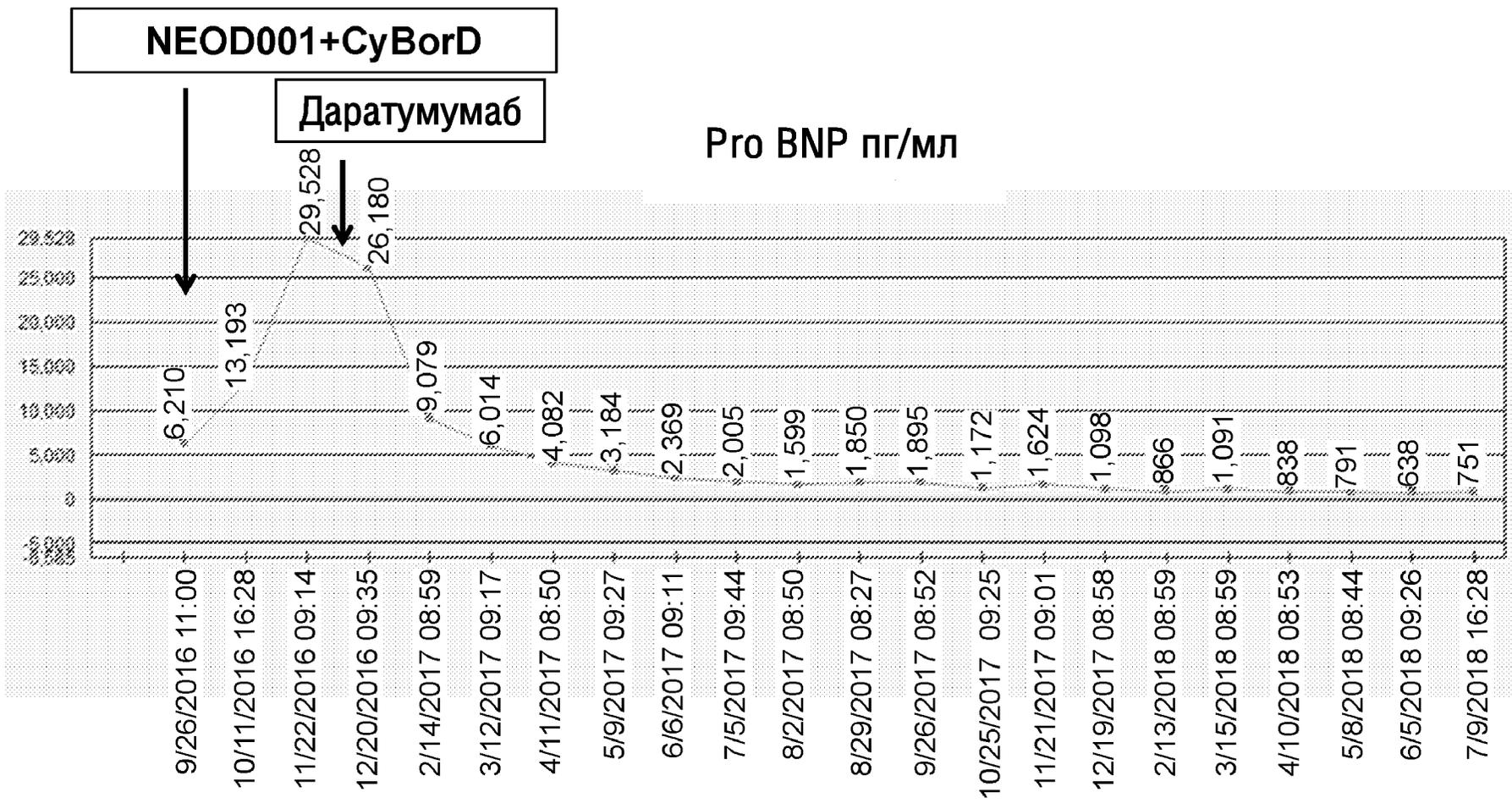
146. Способ по п. 145, в котором уменьшение NT-proBNP составляет по меньшей мере 55%.

147. Способ по любому из пп. 141, в котором антителом против амилоидных легких цепей является биртамимаб.

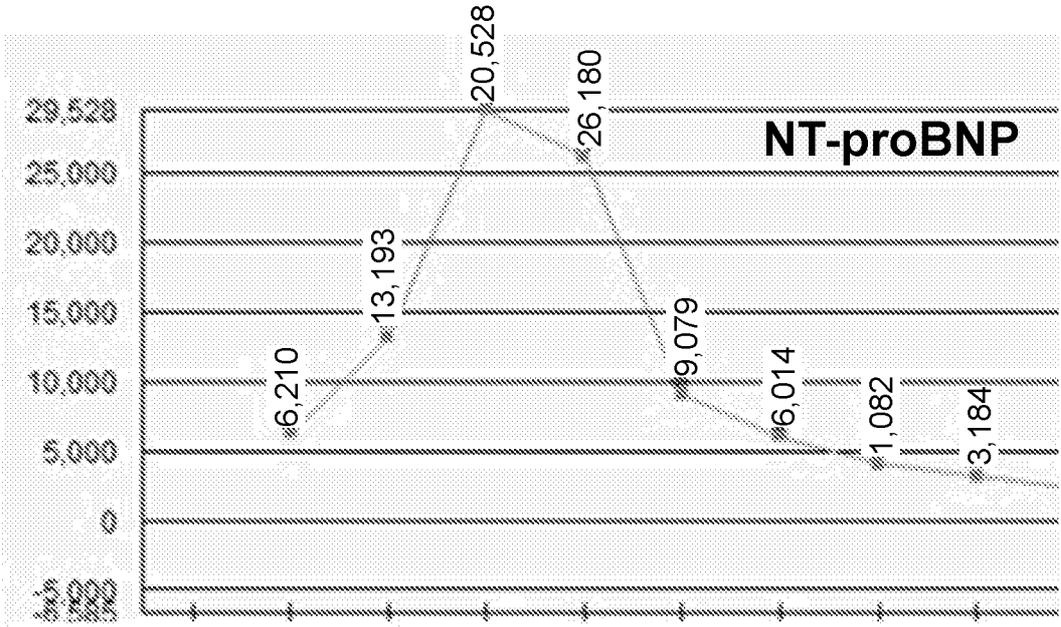
148. Способ по любому из пп. 141, в котором антителом против CD38 является даратумумаб.

149. Способ по любому из пп. 141, в котором плазмоклеточной терапией является бортезомиб.

ФИГ.1



ФИГ.2А



ФИГ.2В

