

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391916 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.11.15

(22) Дата подачи заявки
2022.01.29

(51) Int. Cl. C07K 16/18 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ AL-АМИЛОИДОЗА

(31) 63/143,728

(32) 2021.01.29

(33) US

(86) PCT/IB2022/050785

(87) WO 2022/162625 2022.08.04

(71) Заявитель:
ПРОТЕНА БИОСАЙЕНСИС
ЛИМИТЕД (IE)

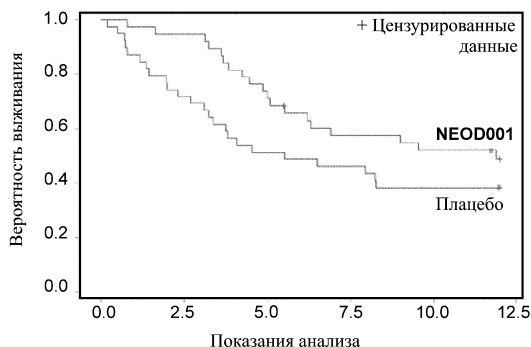
(72) Изобретатель:

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

(74) Представитель:

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

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



A1

202391916

202391916

A1

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ AL-АМИЛОИДОЗА

ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/143,728, поданной 29 января 2021 года; полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Изобретение относится к техническим областям техники иммунологии и медицины.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

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

AL-амилоидоз является редким заболеванием с частотой встречаемости 8 случаев на 1 000 000 человек. Только от 1200 до 3200 новых случаев AL-амилоидоза регистрируются каждый год в Соединенных Штатах. Две трети пациентов с AL-амилоидозом являются мужчинами, и менее 5% пациентов моложе 40 лет. Как причины, так и происхождение AL-амилоидоза остаются плохо изученными. Исход заболевания для пациентов с AL-амилоидозом можно предсказать на основе четырехступенчатой прогностической системы стадирования по Мейо, обсуждаемой в Kumar et al., 2012

(Kumar et al., Revised Prognostic Staging System for Light Chain Amyloidosis Incorporating Cardiac Biomarkers and Serum Free Light Chain Measurements, J Clin Oncol 30:989-995 2012), с довольно тяжелым исходом для пациентов с IV стадией.

Современное лечение пациентов с AL-амилоидозом направлено на уменьшение или устранение расстройства костного мозга, то есть плазматических клеток, которые отвечают за продуцирование легких цепей, тем самым ограничивая или останавливая продуцирование амилоида. Наиболее агрессивные варианты лечения включают трансплантацию стволовых клеток и высокодозную химиотерапию для тех пациентов, которые могут ее переносить. Другие схемы лечения включают комбинации лекарственных средств, часто используемых для лечения гематологических злокачественных новообразований, таких как мелфалан, преднизон, дексаметазон и ингибиторы протеасом, такие как бортезомиб, в попытке снизить продукцию легкой цепи. В настоящее время не существует одобренных методов лечения AL-амилоидоза, и ни один из них не нацелен непосредственно на потенциально токсичные формы амилоидогенных белков. Хотя некоторые варианты лечения могут улучшить некоторые показатели заболеваемости, связанные с AL-амилоидозом, было продемонстрировано, что лишь немногие из них улучшают прогноз у пациентов. Кроме того, пациенты с AL-амилоидозом IV стадии по Мейо представляют собой подгруппу пациентов с очень высоким бременем заболеваемости и смертности, без одобренных в настоящее время методов лечения, и по оценкам популяции приблизительно 2760 пациентов в США и от 6900 до 10350 пациентов в США и Европейском союзе вместе взятых.

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

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к способам лечения некоторых пациентов с AL-амилоидозом. В настоящем документе предложены способы лечения пациента с AL-амилоидозом, включающие:

- а) определение:
 - (i) стадии AL-амилоидоза по Мейо у пациента, или
 - (ii) тест дистанции 6-минутной ходьбы (6MWD) и фракция выброса (EF) пациента или
 - (iii) стадию по Мейо и EF пациента и

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

- (i) имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо; или
- (ii) имеет 6MWD 30 метров или более и 550 метров или менее; или
- (iii) имеет 6MWD 150 метров, и EF более 50% на исходном уровне; или
- (iv) имеет IV стадию по Мейо и 6MWD 30 метров или более и 550 или менее метров; или
- (v) имеет IV стадию по Мейо и EF более 50% на исходном уровне; или
- (vi) имеет IV стадию по Мейо, 6MWD 150 метров или более и EF более 50% на исходном уровне, и

c) введение эффективной дозы антитела, где пациент ранее не получал или не получает одновременно даратумаб.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет амилоидоз IV стадии по Мейо.

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

В настоящем документе также предложены способы лечения пациента, имеющего AL-амилоидоз, включающие введение эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC РТА-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC РТА-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулин с 11-1F4 (регистрационный номер ATCC РТА-105), где пациент (a) имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, (b) имеет дистанцию 6-минутной ходьбы (6MWD) 30 метров или более и 550 метров или менее, (c) имеет 6MWD 150 метров и EF более 50%, (d) имеет IV стадию по Мейо и EF более 50%, (e) имеет IV стадию по Мейо и 6MWD 30 метров или более и 550 метров или менее, или (f) имеет IV стадию по Мейо и 6MWD 150 метров и EF более 50% и (g) пациент ранее не получал или не получает одновременно даратумаб.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет амилоидоз IV стадии по Мейо.

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

В настоящем документе также предложены способы лечения пациента, имеющего AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеющего класс III по NYHA (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация) или класс IV по NYHA, включающие введение пациенту терапевтически эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида A человека или легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), где пациент ранее не получал или не получает одновременно даратумумаб.

В некоторых вариантах осуществления класс NYHA пациента снижается по меньшей мере на два класса.

В некоторых вариантах осуществления класс NYHA пациента оценивали через девять или более месяцев после лечения.

В настоящем документе также предложены способы снижения риска смертности пациента, имеющего AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеющего класс III по NYHA или класс IV по NYHA, включающие введение пациенту терапевтически эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида A человека или легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), где пациент ранее не получал или не получает одновременно даратумумаб.

В некоторых вариантах осуществления, где риск смертности представляет собой смертность от всех причин. В некоторых вариантах осуществления риск смертности представляет собой смертность от поражений сердца. В некоторых вариантах осуществления риск смертности оценивали через девять или более месяцев после лечения. В некоторых вариантах осуществления риск смертности снижается по меньшей мере на 15% по сравнению с риском смертности в контрольной популяции.

В настоящем документе также предложены способы снижения риска госпитализации пациента, имеющего AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, включающие введение пациенту терапевтически эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида A человека или легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), где пациент ранее не получал или не получает одновременно даратумумаб.

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

В настоящем документе также предложены способы увеличения количества дней жизни вне больницы (DAOH) пациента, имеющего амилоидоз IV стадии по Мейо, включающие введение пациенту терапевтически эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида A человека или легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), где пациент ранее не получал или не получает одновременно даратумумаб.

В некоторых вариантах осуществления количество DАОН увеличивается по меньшей мере на 20 дней после одного месяца лечения по сравнению с контрольной популяцией. В некоторых вариантах осуществления количество DАОН увеличивается по меньшей мере на 100 дней после шести месяцев лечения по сравнению с DАОН в контрольной популяции. В некоторых вариантах осуществления количество DАОН увеличивается по меньшей мере на 300 дней после двенадцати месяцев лечения по сравнению с DАОН в контрольной популяции. В некоторых вариантах осуществления количество DАОН увеличивается по меньшей мере на 600 дней после 24 месяцев лечения по сравнению с DАОН в контрольной популяции. В некоторых вариантах осуществления количество DАОН увеличивается по меньшей мере на 900 дней после 48 месяцев лечения по сравнению с DАОН в контрольной популяции.

В настоящем документе также предложены способы снижения NTproBNP (N-концевой прогормон мозгового натрийуретического пептида) у пациента, имеющего AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, включающие введение пациенту терапевтически эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида A человека или легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4

(регистрационный номер АТСС РТА-9662) или 7D8 (регистрационный номер АТСС РТА-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер АТСС РТА-105), где пациент ранее не получал или не получает одновременно даратумумаб.

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

В настоящем документе также предложены способы улучшения степени сердечного ответа у пациента, имеющего AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, включающие введение терапевтически эффективного количества антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер АТСС РТА-9662) или 7D8 (регистрационный номер АТСС РТА-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер АТСС РТА-105), где пациент ранее не получал или не получает одновременно даратумумаб.

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

В настоящем документе также предложены способы улучшения теста 6-минутной ходьбы (6MWT) у пациента, имеющего AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, включающие введение терапевтически эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида A человека или легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), где пациент ранее не получал или не получает одновременно даратумаб.

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

В настоящем документе также предложены способы улучшения показателя по Канзасскому опроснику для пациентов с кардиомиопатией (KCCQ) у пациента, имеющего AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, включающие введение терапевтически эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида A человека или легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), где пациент ранее не получал или не получает одновременно даратумаб.

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

осуществления показатель КССQ увеличился по меньшей мере на 5 баллов после 12 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем.

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

В настоящем документе также предложены способы увеличения выживаемости пациента без прогрессирования поражения основных органов у пациента, имеющего AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, включающие введение пациенту терапевтически эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), где пациент ранее не получал или не получает одновременно даратумаб.

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

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую три определяющие комплементарность области 2A4, 7D8 или

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

В некоторых вариантах осуществления антитело включает переменную область легкой цепи, содержащую три определяющие комплементарность области, представленные в SEQ ID NO: 3, 4 и 5, или SEQ ID NO: 16, 17 и 18, и переменную область тяжелой цепи, содержащую три определяющие комплементарность области, представленные в SEQ ID NO: 6, 7 и 8, или SEQ ID NO: 19, 20 и 21.

В некоторых вариантах осуществления переменная область легкой цепи включает аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1 или 14.

В некоторых вариантах осуществления переменная область тяжелой цепи включает аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 2 или 15.

В некоторых вариантах осуществления переменная область легкой цепи включает аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1 или 14, и переменная область тяжелой цепи включает аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 2 или 15.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 10, и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 11, 12 или 13.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 10, и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 12.

В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой бирамидин.

В некоторых вариантах осуществления пациент впервые диагностирован и ранее не получал лечение от AL-амилоидоза.

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

В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту с IV стадией по Майо эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с

пептидом амилоида А человека или легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина а с 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), и пациент ранее не получал или одновременно не получал даратумумаб, тем самым снижая риск смертности пациента по меньшей мере приблизительно на 35%.

В настоящем документе также предложены способы лечения пациента с AL-амилоидозом, включающие:

а) определение того, что пациент имеет дистанцию 6-минутной ходьбы (6MWD) 30 метров или более и 550 метров или менее или 6MWD 150 метров или более и фракцию выброса (EF) более 50%;

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

с) введение эффективной дозы антитела, где пациент ранее не получал или не получает одновременно даратумумаб.

Способ лечения пациента с AL-амилоидозом, имеющего продемонстрированную дистанцию 6-минутной ходьбы (6MWD) 30 метров или более и 550 метров или менее, или 6MWD 150 метров или более, и фракцию выброса (EF) более 50%, включающий введение пациенту эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), где пациент ранее не получал или не получает одновременно даратумумаб.

В настоящем документе также предложены снижения риска смертности у пациента с AL-амилоидозом по меньшей мере на 45%, включающие введение пациенту эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), где пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и/или имеет продемонстрированную дистанцию 6-минутной ходьбы (6MWD) 30

метров или более и 550 метров или менее, или 6MWD 150 метрам или более, и фракцию выброса (EF) более 50%, или пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и EF более 50%, где пациент ранее не получал или не получает одновременно даратумаб.

В некоторых вариантах осуществления риск смертности представляет собой смертность от всех причин. В некоторых вариантах осуществления риск смертности от всех причин снижается по меньшей мере приблизительно на 48,9%. В некоторых вариантах осуществления риск смертности от всех причин снижается по меньшей мере приблизительно на 50%. В некоторых вариантах осуществления риск смертности от всех причин снижается по меньшей мере приблизительно на 50,2%. В некоторых вариантах осуществления риск смертности от всех причин снижается по меньшей мере приблизительно на 60%. В некоторых вариантах осуществления риск смертности от всех причин снижается по меньшей мере приблизительно на 70%. В некоторых вариантах осуществления риск смертности от всех причин снижается по меньшей мере приблизительно на 79,9%. В некоторых вариантах осуществления риск смертности от всех причин снижается по меньшей мере приблизительно на 81,5%. В некоторых вариантах осуществления риск смертности представляет собой смертность от поражений сердца. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения риск сердечной смертности снижается по меньшей мере приблизительно на 75%. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения риск сердечной смертности снижается по меньшей мере приблизительно на 62,2%. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой биртамимаб.

В некоторых вариантах осуществления пациент демонстрирует улучшение по краткому опроснику из 36 вопросов по оценке показателя физического компонента (SF-36 PCS) или SF-36v2 (SF-36 версия 2) после лечения указанным антителом.

В некоторых вариантах осуществления после девяти месяцев лечения изменение балла пациента по показателю SF-36 PCS или SF-36v2 по меньшей мере на 5 баллов выше по сравнению с другим пациентом в тот же момент времени, которому не вводили антитело.

В некоторых вариантах осуществления эффективную дозу антитела вводили из фармацевтического состава, содержащего антитело, в концентрации в диапазоне от приблизительно 1 мг/мл до приблизительно 100 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления доза составляет от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 30 мг/кг, и антитело вводили внутривенно или подкожно с частотой от приблизительно еженедельно до приблизительно ежеквартально. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело присутствует в концентрации приблизительно 50 мг/мл. В некоторых вариантах

осуществления дозировку вводили внутривенно после переноса количества состава, необходимого для дозирования, из флакона в пакет для внутривенного вливания, содержащий жидкость. В некоторых вариантах осуществления доза составляет приблизительно 24 мг/кг, и указанное антитело вводили внутривенно каждые 28 дней.

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

В некоторых вариантах осуществления продолжительность является эффективной для достижения или поддержания по меньшей мере приблизительно 3 баллов увеличения по сравнению с исходным уровнем в SF-36 PCS или SF-36v2. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой Fab, Fab', F(ab')₂, F(ab)₂, Dab (доменное антитело), нанотело или Fv.

В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к относительному снижению госпитализации на 20%. В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к снижению NTproBNP на 31-60% по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к снижению NTproBNP на более 60% по сравнению с исходным уровнем до надир NTproBNP, составляющего более 400 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к надир NTproBNP, составляющего менее 400 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к изменению по меньшей мере на 5-20 баллов показателя по Канзасскому опроснику для пациентов с кардиомиопатией (KCCQ). В некоторых вариантах осуществления после лечения в течение 12 месяцев достигается улучшение 6MWT по меньшей мере на 33 метра.

В настоящем документе также предложены способы улучшения дистанции 6-минутной ходьбы (6MWD) у пациента, имеющего AL-амилоидоз, включающие введение пациенту эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида A человека или легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), где пациент ранее не получал или не получает одновременно даратумумаб.

В некоторых вариантах осуществления AL-амилоидоз представляет собой AL-амилоидоз IV стадии по Мейо. В некоторых вариантах осуществления фракция выброса (EF) пациента составляет более 50%. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой биртамимаб.

Некоторые антитела, предложенные в настоящем документе, составлены в виде фармацевтического состава, содержащего антитело в концентрации в диапазоне от приблизительно 1 до приблизительно 100 мг/мл, гистидиновый буфер в концентрации в диапазоне от приблизительно 20 до приблизительно 30 мМ, трегалозу в концентрации в диапазоне от приблизительно 210 мМ до приблизительно 250 мМ, полисорбат 20 в концентрации в диапазоне от приблизительно 0,005 до приблизительно 0,05 мас.%, и фармацевтический состав характеризуется рН в диапазоне от приблизительно 6 до приблизительно 7.

В некоторых вариантах осуществления доза составляет от приблизительно 0,5 до приблизительно 30 мг/кг, и антитело вводили внутривенно или подкожно с частотой от приблизительно еженедельной до приблизительно ежеквартальной. Для некоторых применений антитело присутствует в концентрации приблизительно 50 мг/мл, гистидиновый буфер присутствует в концентрации приблизительно 25 мМ, трегалоза присутствует в концентрации приблизительно 230 мМ, полисорбат 20 присутствует в концентрации приблизительно 0,2 г/л, а рН составляет приблизительно 6,5.

В настоящем документе также предложены способы идентификации пациента, который может получить пользу для здоровья от лечения антителом, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с антителом 2A4 (регистрационный номер ATCC РТА-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC РТА-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с 11-1F4 (регистрационный номер ATCC РТА-105), включающие определение (a) имеет ли пациент AL-амилоидоз I стадии, II стадии, III стадии или IV стадии по Мейо, (b) дистанции 6-минутной ходьбы (6MWD) у пациента и/или (c) фракции выброса (EF) у пациента и выбор для лечения пациента с (i) AL-амилоидозом IV стадии, (ii) пациента, имеющего 6MWD 150 метров или более и EF более 50%, (iii) AL-амилоидоза стадии IV и 6MWD 150 метров или более и EF более 50%, или (iv) AL-амилоидоза IV стадии и EF более 50%. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет 6MWD 150 метров или более и фракцию выброса более 50%. В некоторых вариантах осуществления выбранный пациент имеет AL-амилоидоз стадии IV по Майо и имеет 6MWD 150 метров или более и фракцию выброса более 50%. Некоторые способы дополнительно включают внутривенное введение пациенту дозы в диапазоне от приблизительно 0,5 до приблизительно 500 мг/м² химерной или гуманизированной версии 11-1F4 или дозы в диапазоне от приблизительно 0,5 до приблизительно 30 мг/кг гуманизированной версии 2A4.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На фиг. 1A-1B показана первичная конечная точка через 12 месяцев (смертность от всех причин или сердечная госпитализация от поражений сердца 91 день или более) у пациентов с AL-амилоидозом, получавших NEOD001, по сравнению с плацебо у пациентов со стадией I-III по Мейо (фиг. 1A) и пациентов с IV стадией по Мейо (фиг. 1B), соответственно.

На фиг. 2A-2B показана смертность от всех причин у пациентов с AL-амилоидозом, получавших NEOD001, по сравнению с плацебо у пациентов со стадией I-III по Мейо (фиг. 2A) и пациентов с IV стадией по Мейо (фиг. 2B), соответственно.

На фиг. 3A-3B показана смертность от поражений сердца в течение 12 месяцев у пациентов с AL-амилоидозом, получавших NEOD001, по сравнению с плацебо у пациентов со стадией I-III по Мейо (фиг. 3A) и пациентов с IV стадией по Мейо (фиг. 3B), соответственно.

На фиг. 4A-4B показана смертность от всех причин у пациентов с AL-амилоидозом с исходным уровнем 6MWD 150 метров или более и EF более 50%, получавших NEOD001, по сравнению с плацебо для всех стадий по Мейо (фиг. 4A) и у пациентов со стадией IV по Мейо (фиг. 4B), соответственно.

На фиг. 5 показана оценка Каплана-Мейера первичной комбинированной конечной точки времени до ACM (смертность от всех причин) или СН (смертность от поражений сердца).

На фиг. 6 показана оценка Каплана-Мейера ACM на IV стадии (mITT (модифицированная популяция пациентов, которым назначено лечение)).

На фиг. 7 показано изменение по сравнению с исходным уровнем по показателю SF-36 PCS для субъектов с IV стадией по Мейо (mITT). * $P < 0,05$ и ** $P < 0,005$ с использованием t-критерия Стьюдента, сравнивая изменения по сравнению с исходным уровнем между группами лечения. Столбцы ошибок = стандартная ошибка среднего значения (SEM). mITT - модифицированная выборка пациентов, которым назначено лечение; SE - стандартная ошибка; SF-36 PCS – краткий опросник из 36 вопросов по оценке показателя физического компонента; SOC - стандарт лечения.

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к способам лечения некоторых пациентов с AL-амилоидозом, а именно пациентов с AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, пациентов с исходным уровнем дистанции 6-минутной ходьбы (6MWD; иногда называемой тестом

дистанции 6-минутной ходьбы (6MWT)) 150 метров или более, и фракцией выброса (EF) 50% или более, пациентов с IV стадией по Мейо с исходным уровнем EF 50% или более, и пациентов с IV стадией по Мейо и исходным уровнем 6MWD 150 метров или более и фракцией выброса (EF) более 50%. Способы включают введение таким пациентам антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида A человека или легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с антителом 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или антителом 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468) или которое конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с антителом 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-150). В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой биртамимаб.

I. Определения

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

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

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

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

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

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

Термин "гуманизированный иммуноглобулин" или "гуманизированное антитело" относится к иммуноглобулину или антителу, которое включает по меньшей мере один гуманизированный иммуноглобулин или цепь антитела (т.е. по меньшей мере одну гуманизированную легкую или тяжелую цепь). Термин «гуманизированная цепь иммуноглобулина» или «гуманизированная цепь антитела» (т.е. «легкая цепь гуманизированного иммуноглобулина» или «тяжелая цепь гуманизированного иммуноглобулина») относится к иммуноглобулину или цепи антитела (т.е. легкой или тяжелой цепи, соответственно), имеющим переменную область, которая включает переменную каркасную область, по существу, из иммуноглобулина или антитела человека, и определяющие комплементарность области (CDR) (например, по меньшей мере одну CDR, предпочтительно две CDR, более предпочтительно три CDR), по существу, из иммуноглобулина или антитела нечеловеческого происхождения, и дополнительно включает константные области (например, по меньшей мере одну константную область или ее часть, в случае легкой цепи, и предпочтительно три константные области, в случае тяжелой цепи). Термин «гуманизированная переменная область» (например, «гуманизированная переменная область легкой цепи» или

«гуманизированная переменная область тяжелой цепи») относится к переменной области, которая включает переменную каркасную область по существу от иммуноглобулина или антитела человека и определяющие комплементарность области (CDR) по существу от иммуноглобулина или антитела нечеловеческого происхождения.

Термин «пациенты с IV стадией по Мейо» или «стадии IV» относится к пациентам с IV стадией заболевания в соответствии с системой прогностического стадирования, установленной клиникой Мейо (Kumar et al., Revised Prognostic Staging System for Light Chain Amyloidosis Incorporating Cardiac Biomarkers and Serum Free Light Chain Measurements, J Clin Oncol 30:989-995 2012), которая включает как сердечные биомаркеры, так и уровень синтеза амилоидогенных легких цепей. В совокупности пациенты со стадией I, стадией II или стадией III заболевания упоминаются в настоящем документе как «пациенты со стадией I-III по Мейо» или «пациенты со стадией I-III». В некоторых вариантах осуществления данного изобретения пациент идентифицируется как имеющий AL-амилоидоз IV стадии, если он соответствует критериям для следующих трех прогностических переменных: тропонин-Т (cTnT) 0,025 нг/мл или более, N-концевой прогормон мозгового натрийуретического пептида (NT-ProBNP) 1800 пг/мл или более и разница между вовлеченной и невовлеченной легкой цепью (FLC-diff или dFLC (FLC - свободные легкие цепи)) 18 мг/дл или более). В некоторых вариантах осуществления у пациента может быть подтверждена IV стадия по Мейо, как определено: (1) NT-proBNP составляет 1800 пг/мл или более, (2) тропонин-Т составляет 0,03 нг/мл более и (3) dFLC составляет 18 мг/дл или более.

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

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

называют «оптимизацией» гуманизированного антитела или цепи. Фраза «по существу от иммуноглобулина или антитела нечеловеческого происхождения» или «по существу нечеловеческого происхождения» означает, что последовательность иммуноглобулина или антитела по меньшей мере на 80-95%, предпочтительно на 90-95%, более предпочтительно на 96%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности иммуноглобулина или антитела нечеловеческого происхождения, например, млекопитающего, не являющегося человеком.

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

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

II. Способы лечения и поддающиеся лечению субъекты

Пациенты, поддающиеся лечению, могут быть идентифицированы путем определения стадии Мейо AL-амилоидоза у пациента. Альтернативно или дополнительно, пациенты, которые могут получить пользу для здоровья от лечения, могут быть идентифицированы путем определения 6MWD пациента и определения фракции выброса пациента. Пациентами, которые могут положительно реагировать на лечение, являются пациенты с AL-амилоидозом IV стадии, пациенты с 6MWD 150 метров или более и EF более 50% на исходном уровне, пациенты с AL-амилоидозом IV стадии по Мейо с EF более 50% на исходном уровне и пациенты с IV стадией по Мейо с 6MWD 150 метров или более и EF более 50% на исходном уровне.

В настоящем документе предложены способы лечения пациента человека, у которого проявляются симптомы или диагностирован AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, и/или пациента человека, у которого исходный уровень 6MWD составляет 150 метров или более, а исходная EF составляет более 50%, включающие введение пациенту схемы любого из антител или составов антител, описанных в настоящем документе, эффективных для улучшения состояния здоровья пациента. У некоторых пациентов был

AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, а у пациента-человека исходный уровень 6MWD составляет 150 метров или более, а исходный уровень EF составляет более 50%. Некоторые пациенты имеют AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеют исходный уровень EF более 50%. Некоторые пациенты имеют системную дисфункцию органов, связанную с AL-амилоидозом, включая дисфункцию сердца, почек, печени, периферической нервной системы, желудочно-кишечного тракта, вегетативной нервной системы, легких и/или мягких тканей или лимфатической системы.

Некоторые способы включают определение исходного уровня тропонина-Т, NT-proBNP и относительных уровней вовлеченной и невовлеченной легкой цепи у пациента, выбор пациента для лечения, если исходный уровень сTnT (тропонин т сердечной мышцы) у пациента составляет 0,025 нг/мл или более 0,03 нг/мл, NT-ProBNP составляет 1800 пг/мл или более (и менее 8500 пг/мл) и FLC-diff составляет 18 мг/дл или более, и введение эффективной дозы любого из антител, описанных в настоящем документе. Некоторые способы включают определение 6MWD и EF пациента на исходном уровне и выбор пациента для лечения, если у пациента 6MWD составляет 150 метров или более, а EF составляет более 50%. В некоторых случаях для лечения выбирали пациентов с IV стадией по Мейо с исходным значением 6MWD 150 метров или более и исходным значением EF более 50%. Некоторые способы включают определение стадии по Мейо и EF пациента, и в некоторых случаях для лечения выбирали пациентов с IV стадией по Мейо с исходным уровнем EF более 50%.

В некоторых вариантах осуществления пациент не проходил лечения, что означает, что пациент ранее не получал никакого лечения от AL-амилоидоза. Пациенты, поддающиеся лечению, также включают тех пациентов, которые получали, в настоящее время получают или будут позже получать альтернативную терапию для лечения AL-амилоидоза или связанного с ним состояния, такого как воспалительные заболевания, хронические микробные инфекции, злокачественные новообразования, наследственные воспалительные заболевания и лимфопролиферативные расстройства. Например, пациенты также могут получать или получали один или более терапевтических агентов, указанных в настоящем документе, в отношении комбинированной терапии. В качестве примера, пациенты, имеющие AL-амилоидоз, могут также получать или получали, или могут позднее получать бортезомиб, мелфалан, леналидомид, преднизон, дексаметазон, циклофосфамид, помалидомид, карфилзомиб, доксорубин, доксициклин, аутологичную трансплантацию или их комбинации. Для тех пациентов, которые ранее получали альтернативную терапию для лечения амилоидной болезни, такая терапия могла или не могла быть успешной с помощью соответствующих клинических мер и, вероятно, не

улучшала состояние здоровья. Дополнительные примеры таких терапий включают (1) CyBoD, который представляет собой комбинированную терапию, включающую циклофосфамид, бортезомиб и дексаметазон, (2) BMDeX, который представляет собой комбинацию бортезомиба, мелфалана и дексаметазона, (3) MDeX, который представляет собой комбинацию мелфалана и дексаметазона, (4) LDeX, который представляет собой комбинацию леналидомида и дексаметазона, (5) CLD, который представляет собой комбинацию циклофосфамида, леналидомида и дексаметазона, (6) PomDeX, который представляет собой комбинацию помалидомида и дексаметазона, и (7) CRd, который представляет собой комбинацию леналидомида, циклофосфамида и дексаметазона. Такие пациенты могут испытывать или не испытывать улучшение состояния сердца и/или почек в результате такого лечения.

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

Улучшение по краткому опроснику из 36 вопросов по оценке показателя физического компонента (SF-36 PCS) или краткому опроснику 36 (SF-36v2) также может указывать на улучшение состояния здоровья пациента. Например, пациент, получавший антитело в течение по меньшей мере девяти месяцев, который набрал по меньшей мере на 5 баллов больше по краткому опроснику SF-36 PCS или SF-36v2, чем другой пациент в тот же момент времени, который не получал антитело, достиг улучшения состояния здоровья. В некоторых вариантах осуществления лечение антителом, описанным в настоящем документе, приводит к увеличению PCS пациента, измеренному с помощью SF-36 или SF36v2, по меньшей мере на 1, по меньшей мере на 2, по меньшей мере на 3, по меньшей мере на 4, по меньшей мере на 5, по меньшей мере на 6, по меньшей мере на 7, по меньшей мере на 8, по меньшей мере на 9, по меньшей мере на 10, по меньшей мере на 11, по меньшей мере на 12, по меньшей мере на 13, по меньшей мере на 14, по меньшей мере на 15, по меньшей мере на 16, по меньшей мере на 17, по меньшей мере на 18, по меньшей мере на 19, по меньшей мере на 20, по меньшей мере на 21, по меньшей мере на 22, по меньшей мере на 23, по меньшей мере на 24, по меньшей мере на 25, по меньшей мере на 26, по меньшей мере на 27, по меньшей мере на 28, по меньшей мере на 29, по меньшей мере на 30, по меньшей мере на 31, по меньшей мере на 32, по меньшей мере на 33, по меньшей мере на 34, по меньшей мере на 35, по меньшей мере на 36, по меньшей мере на 37, по меньшей мере на 38, по меньшей мере на 39, по меньшей мере на 40, по меньшей мере на 41, по меньшей мере на 42, по меньшей мере на 43, по меньшей мере на 44, по меньшей мере на 45, по меньшей мере на 46, по меньшей мере на 47, по меньшей мере на

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

на 71, приблизительно на 72, приблизительно на 73, приблизительно на 74, приблизительно на 75, приблизительно на 76, приблизительно на 77, приблизительно на 78, приблизительно на 79, приблизительно на 80, приблизительно на 81, приблизительно на 82, приблизительно на 83, приблизительно на 84, приблизительно на 85, приблизительно на 86, приблизительно на 87, приблизительно на 88, приблизительно на 89, приблизительно на 90, приблизительно на 91, приблизительно на 92, приблизительно на 93, приблизительно на 94, приблизительно на 95, приблизительно на 96, приблизительно на 97, приблизительно на 98, приблизительно на 99 или приблизительно на 100.

Уменьшенная продолжительность пребывания в больнице или уменьшенная частота госпитализации в течение более 90 дней пациентов, получавших лечение антителами, описанными в настоящем документе, по сравнению с пациентами, которые не получали антитело, также может указывать на улучшение состояния здоровья пациента. Улучшение состояния здоровья также может быть продемонстрировано более длительной выживаемостью пациента, получающего антитело, по сравнению с пациентами, не получающими лечение, приблизительно в то же время. В некоторых вариантах осуществления лечение антителом, описанным в настоящем документе, может снизить риск смертности от всех причин для пациента, получавшего лечение, по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 6%, по меньшей мере на 7%, по меньшей мере на 8%, по меньшей мере на 9%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 11%, по меньшей мере на 12%, по меньшей мере на 13%, по меньшей мере на 14%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 16%, по меньшей мере на 17%, по меньшей мере на 18%, по меньшей мере на 19%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 21%, по меньшей мере на 22%, по меньшей мере на 23%, по меньшей мере на 24%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 26%, по меньшей мере на 27%, по меньшей мере на 28%, по меньшей мере на 29%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 31%, по меньшей мере на 32%, по меньшей мере на 33%, по меньшей мере на 34%, по меньшей мере на 35%, по меньшей мере на 36%, по меньшей мере на 37%, по меньшей мере на 38%, по меньшей мере на 39%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 41%, по меньшей мере на 42%, по меньшей мере на 43%, по меньшей мере на 44%, по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 46%, по меньшей мере на 47%, по меньшей мере на 48%, по меньшей мере на 49%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 51%, по меньшей мере на 52%, по меньшей мере на 53%, по меньшей мере на 54% по меньшей мере на 55%, по меньшей мере на 56%, по меньшей мере на 57%, по меньшей мере на 58%, по меньшей мере на 59%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 61%, по меньшей мере на

62%, по меньшей мере на 63%, по меньшей мере на 64%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 66%, по меньшей мере на 67%, по меньшей мере на 68%, по меньшей мере на 69%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 71%, по меньшей мере на 72%, по меньшей мере на 73%, по меньшей мере на 74%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 76%, по меньшей мере на 77%, по меньшей мере на 78%, по меньшей мере на 79%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 81%, по меньшей мере на 82%, по меньшей мере на 83%, по меньшей мере на 84%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 86%, по меньшей мере на 87%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 89%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% по сравнению с контрольными пациентами, получавшими лечение, что может быть определено путем расчета отношений риска между пациентами, получавшими лечение и пациентами, не получавшими лечение.

В некоторых вариантах осуществления лечение антителами, описанными в настоящем документе, может снизить риск смертности от всех причин для пациента, получавшего лечение, приблизительно на 5%, приблизительно на 6%, приблизительно на 7%, приблизительно на 8%, приблизительно на 9%, приблизительно на 10%, приблизительно на 11%, приблизительно на 12%, приблизительно на 13%, приблизительно на 14%, приблизительно на 15%, приблизительно на 16%, приблизительно на 17%, приблизительно на 18%, приблизительно на 19%, приблизительно на 20%, приблизительно на 21%, приблизительно на 22%, приблизительно на 23%, приблизительно на 24%, приблизительно на 25%, приблизительно на 26%, приблизительно на 27%, приблизительно на 28%, приблизительно на 29%, приблизительно на 30%, приблизительно на 31%, приблизительно на 32%, приблизительно на 33%, приблизительно на 34%, приблизительно на 35%, приблизительно на 36%, приблизительно на 37%, приблизительно на 38%, приблизительно на 39%, приблизительно на 40%, приблизительно на 41%, приблизительно на 42%, приблизительно на 43%, приблизительно на 44%, приблизительно на 45%, приблизительно на 46%, приблизительно на 47%, приблизительно на 48%, приблизительно на 49%, приблизительно на 50%, приблизительно на 51%, приблизительно на 52%, приблизительно на 53%, приблизительно на 54%, приблизительно на 55%, приблизительно на 56%, приблизительно на 57%, приблизительно на 58%, приблизительно на 59%, приблизительно на 60%, приблизительно на 61%,

приблизительно на 62%, приблизительно на 63%, приблизительно на 64%,
приблизительно на 65%, приблизительно на 66%, приблизительно на 67%,
приблизительно на 68%, приблизительно на 69%, приблизительно на 70%,
приблизительно на 71%, приблизительно на 72%, приблизительно на 73%,
приблизительно на 74%, приблизительно на 75%, приблизительно на 76%,
приблизительно на 77%, приблизительно на 78%, приблизительно на 79% приблизительно на 80%,
приблизительно на 81%, приблизительно на 82%, приблизительно на 83%,
приблизительно на 84%, приблизительно на 85%, приблизительно на 86%,
приблизительно на 87%, приблизительно на 88%, приблизительно на 89%,
приблизительно на 90%, приблизительно на 91%, приблизительно на 92%,
приблизительно на 93%, приблизительно на 94%, приблизительно на 95%,
приблизительно на 96%, приблизительно на 97%, приблизительно на 98%,
приблизительно на 99% или приблизительно на 100% по сравнению с контрольными
пациентами, получавшими лечение, что может быть определено путем расчета отношений
риска между пациентами, получавшими лечение и пациентами, не получавшими лечение.
В некоторых вариантах осуществления лечение антителами, описанными в настоящем
документе, может снизить риск смертности от всех причин для пациента, получавшего
лечение, приблизительно на 45%, 48,9%, 50%, 50,2%, 60%, 62,2%, 65%, 70%, 75%, 79,9%,
80% или 81,5% по сравнению с контрольными пациентами, получавшими лечение, что
может быть определено путем расчета отношений риска между пациентами, получавшими
лечение, и пациентами, не получавшими лечение.

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

В некоторых вариантах осуществления риск смертности от всех причин для
некоторых пациентов с IV стадией по Мейо может быть снижен по меньшей мере на 5%,
по меньшей мере на 6%, по меньшей мере на 7%, по меньшей мере на 8%, по меньшей
мере на 9%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 11%, по меньшей мере на 12%,
по меньшей мере на 13%, по меньшей мере на 14%, по меньшей мере на 15%, по меньшей
мере на 16%, по меньшей мере на 17%, по меньшей мере на 18%, по меньшей мере на
19%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 21%, по меньшей мере на 22%, по
меньшей мере на 23%, по меньшей мере на 24%, по меньшей мере на 25%, по меньшей

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

приблизительно на 38%, приблизительно на 39%, приблизительно на 40%,
приблизительно на 41%, приблизительно на 42%, приблизительно на 43%,
приблизительно на 44%, приблизительно на 45%, приблизительно на 46%,
приблизительно на 47%, приблизительно на 48%, приблизительно на 49%,
приблизительно на 50%, приблизительно на 51%, приблизительно на 52%,
приблизительно на 53%, приблизительно на 54%, приблизительно на 55%,
приблизительно на 56%, приблизительно на 57%, приблизительно на 58%,
приблизительно на 59%, приблизительно на 60%, приблизительно на 61%,
приблизительно на 62%, приблизительно на 63%, приблизительно на 64%,
приблизительно на 65%, приблизительно на 66%, приблизительно на 67%,
приблизительно на 68%, приблизительно на 69%, приблизительно на 70%,
приблизительно на 71%, приблизительно на 72%, приблизительно на 73%,
приблизительно на 74%, приблизительно на 75%, приблизительно на 76%,
приблизительно на 77%, приблизительно на 78%, приблизительно на 79%,
приблизительно на 80%, приблизительно на 81%, приблизительно на 82%,
приблизительно на 83%, приблизительно на 84%, приблизительно на 85%,
приблизительно на 86%, приблизительно на 87%, приблизительно на 88%,
приблизительно на 89%, приблизительно на 90%, приблизительно на 91%,
приблизительно на 92%, приблизительно на 93%, приблизительно на 94%,
приблизительно на 95%, приблизительно на 96%, приблизительно на 97%,
приблизительно на 98%, приблизительно на 99% или приблизительно на 100%, если они
имеют фракцию выброса более 50%. В некоторых вариантах осуществления риск
смертности от всех причин у некоторых пациентов с IV стадией по Мейо может быть
снижен приблизительно на 81,5%, если у них фракция выброса составляет 50%.

В некоторых вариантах осуществления риск смертности от всех причин у
некоторых пациентов, имеющих исходный уровень 6MWD 150 метров и фракцию
выброса более 50%, независимо от стадии по Мейо, может быть снижен по меньшей мере
на 5%, по меньшей мере на 6%, по меньшей мере на 7%, по меньшей мере на 8%, по
меньшей мере на 9%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 11%, по меньшей
мере на 12%, по меньшей мере на 13%, по меньшей мере на 14%, по меньшей мере на
15%, по меньшей мере на 16%, по меньшей мере на 17%, по меньшей мере на 18%, по
меньшей мере на 19%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 21%, по меньшей
мере на 22%, по меньшей мере на 23%, по меньшей мере на 24%, по меньшей мере на
25%, по меньшей мере на 26%, по меньшей мере на 27%, по меньшей мере на 28%, по
меньшей мере на 29%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 31%, по меньшей

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

В некоторых вариантах осуществления риск смертности от всех причин у некоторых пациентов, имеющих исходный уровень 6MWD 150 метров или более и фракцию выброса более 50%, независимо от стадии по Мейо может быть снижен приблизительно на 5%, приблизительно на 6%, приблизительно на 7%, приблизительно на 8%, приблизительно на 9%, приблизительно на 10%, приблизительно на 11%, приблизительно на 12%, приблизительно на 13%, приблизительно на 14%, приблизительно на 15%, приблизительно на 16%, приблизительно на 17%, приблизительно на 18%, приблизительно на 19%, приблизительно на 20%, приблизительно на 21%, приблизительно на 22%, приблизительно на 23%, приблизительно на 24%, приблизительно на 25%, приблизительно на 26%, приблизительно на 27%, приблизительно на 28%, приблизительно на 29%, приблизительно на 30%, приблизительно на 31%, приблизительно на 32%, приблизительно на 33%, приблизительно на 34%, приблизительно на 35%, приблизительно на 36%, приблизительно на 37%, приблизительно на 38%, приблизительно на 39%,

приблизительно на 40%, приблизительно на 41%, приблизительно на 42%,
приблизительно на 43%, приблизительно на 44%, приблизительно на 45%,
приблизительно на 46%, приблизительно на 47%, приблизительно на 48%,
приблизительно на 49%, приблизительно на 50%, приблизительно на 51%,
приблизительно на 52%, приблизительно на 53%, приблизительно на 54%,
приблизительно на 55%, приблизительно на 56%, приблизительно на 57%,
приблизительно на 58%, приблизительно на 59%, приблизительно на 60%,
приблизительно на 61%, приблизительно на 62%, приблизительно на 63%,
приблизительно на 64%, приблизительно на 65%, приблизительно на 66%,
приблизительно на 67%, приблизительно на 68%, приблизительно на 69%,
приблизительно на 70%, приблизительно на 71%, приблизительно на 72%,
приблизительно на 73%, приблизительно на 74%, приблизительно на 75%,
приблизительно на 76%, приблизительно на 77%, приблизительно на 78%,
приблизительно на 79%, приблизительно на 80%, приблизительно на 81%,
приблизительно на 82%, приблизительно на 83%, приблизительно на 84%,
приблизительно на 85%, приблизительно на 86%, приблизительно на 87%,
приблизительно на 88%, приблизительно на 89%, приблизительно на 90%,
приблизительно на 91%, приблизительно на 92%, приблизительно на 93%,
приблизительно на 94%, приблизительно на 95%, приблизительно на 96%,
приблизительно на 97%, приблизительно на 98%, приблизительно на 99% или
приблизительно на 100%, если они имеют фракцию выброса более 50%. В некоторых
вариантах осуществления риск смертности от всех причин у некоторых пациентов,
имеющих исходный уровень 6MWD 150 метров или более и фракцию выброса более 50%,
независимо от стадии по Мейо, может быть снижен приблизительно на 48,9%. Риск
сердечной смертности у некоторых пациентов с IV стадией по Мейо может быть снижен
приблизительно на 62,2%.

В некоторых вариантах осуществления лечение антителом, описанным в
настоящем документе, приводит к увеличению 6MWD пациента по меньшей мере на 1
метр, по меньшей мере на 2 метра, по меньшей мере на 3 метра, по меньшей мере на 4
метра, по меньшей мере на 5 метров, по меньшей мере на 6 метров, по меньшей мере на 7
метров, по меньшей мере на 8 метров, по меньшей мере на 9 метров, по меньшей мере на
10 метров, по меньшей мере на 11 метров, по меньшей мере на 12 метров, по меньшей
мере на 13 метров, по меньшей мере на 14 метров, по меньшей мере на 15 метров, по
меньшей мере на 16 метров, по меньшей мере на 17 метров, по меньшей мере на 18
метров, по меньшей мере на 19 метров, по меньшей мере на 20 метров, по меньшей мере

[illegible]

[illegible]

В некоторых вариантах осуществления лечение антителом, описанным в настоящем документе, приводит к увеличению 6MWD пациента по меньшей мере на 1%, по меньшей мере на 2%, по меньшей мере на 3%, по меньшей мере на 4%, по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 6%, по меньшей мере на 7%, по меньшей мере на 8%, по меньшей мере на 9%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 11%, по меньшей мере на 12%, по меньшей мере на 13%, по меньшей мере на 14%, по меньшей мере на

[illegible]

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

В некоторых вариантах осуществления лечение антителом, описанным в настоящем документе, приводит к снижению фракции выброса у пациента на 50% или менее, 49% или менее, 48% или менее, 47% или менее, 46% или менее, 45% или менее, 44% или менее, 43% или менее, 42% или менее, 41% или менее, 40% или менее, 39% или менее, 38% или менее, 37% или менее, 36% или менее, 35% или менее, 34% или менее, 33% или менее, 32% или менее, 31% или менее, 30% или менее, 29% или менее, 28% или менее, 27% или менее, 26% или менее, 25% или менее, 24% или менее, 23% или менее, 22% или менее, 21% или менее, 20% или менее, 19% или менее, 18% или менее, 17% или менее, 16% или менее, 15% или менее, 14% или менее, 13% или менее, 12% или менее,

11% или менее, 10% или менее, 9% или менее, 8% или менее, 7% или менее, 6% или менее, 5% или менее, 4% или менее, 3% или менее, 2% или менее, 1% или менее, или 0%.

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

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

- NT-proBNP составляет более 8500 пг/мл или NT-proBNP составляет менее 1800 пг/мл или составляет более 8500 пг/мл
- Тропонин-Т составляет 0,03 нг/мл или менее или менее 0,025 нг/мл
- dFLC составляет менее 18 мг/дл,
- Абсолютное количество нейтрофилов (ANC) составляет менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$
- Количество тромбоцитов составляет менее $75 \times 10^9/\text{л}$
- Гемоглобин составляет менее 9 г/дл
- Общий билирубин в более 2 раз выше верхней границы нормы ($\times \text{ULN}$ (ULN - верхняя граница нормы))

- Аспартатаминотрансфераза (AST)/сывороточная глутаминооксалоуксусная трансаминаза (SGOT) составляет более $3 \times \text{ULN}$
- Аланинаминотрансфераза (ALT)/сывороточная глутамин-пирувотрансфераза (SGPT) составляет более $3 \times \text{ULN}$
- Щелочная фосфатаза (ALP) составляет более $5 \times \text{ULN}$
- Расчетная скорость клубочковой фильтрации (eGFR) составляет менее 30 мл/мин/1,73м², рассчитанная по уравнению Сотрудничества в области эпидемиологии хронических заболеваний почек (CKD-EPI)
- Систолическое артериальное давление в положении сидя составляет менее 90 или более 180 мм рт. ст.
- Расстояние, пройденное во время 6MWT, составляет менее 30 метров или более 550 метров
- Прохождение ASCT (аутологичная трансплантация стволовых клеток) или трансплантацию органов
- Инфаркт миокарда, неконтролируемая стенокардия, тяжелые неконтролируемые желудочковые аритмии или электрокардиографические (ECG) признаки острой ишемии
- Тяжелый стеноз клапана (например, аортальный или митральный стеноз с площадью клапана менее 1,0 см²) или тяжелое врожденное заболевание сердца
- Признаки ECG острой ишемии или аномалии активной проводящей системы, за исключением любого из следующих: AV-блокада (атриовентрикулярная блокада) первой степени, AV-блокада второй степени типа 1 (1 типа Мобица/тип Венкебаха), блокада правой или левой ножки пучка Гиса и фибрилляция предсердий с контролируемой частотой желудочков (неконтролируемая частота желудочков [более 110 ударов в минуту] не допускается [определяется в среднем тремя ударами в отведении II или тремя репрезентативными ударами, если отведение II не является репрезентативным для общей EKG])
- Периферическая невропатия, оцененная в соответствии с Общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального онкологического института (NCI-CTCAE) 2 степени с болью, 3 степени или 4 степени
- Активное злокачественное новообразование, за исключением любого из следующего: базально-клеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома или рак шейки матки in situ, которые лечили надлежащим образом, рак I стадии, который лечили надлежащим образом, от которого субъекта находится в ремиссии в настоящее время и находился в ремиссии (например, в течение 2 лет), рак предстательной железы низкого

риска с оценкой по шкале Глисона менее 7 и простат-специфическим антигеном менее 10 мг/мл, и любой другой рак, от которого субъект находился в ремиссии (например, в течение 2 лет или более)

- Эпилепсия или судорожное расстройство, за исключением фебрильных припадков у детей

Подходящие антитела, составы и схемы лечения для способов и применений, описанных в настоящем документе, обсуждаются более подробно ниже.

III. Антитела

Способы согласно настоящему изобретению включают введение пациенту антитела, которое специфически связывается с легкой цепью иммуноглобулина. Примеры включают антитела, которые конкурируют с 11-1F4 за связывание с легкой цепью иммуноглобулина, и антитела, которые конкурируют с 2A4 или 7D8 за связывание с пептидом амилоида А человека или специфически связываются с тем же эпитопом, что и 11-1F4 (патент США № 8105594), 2A4 или 7D8 (патенты США № 7928203). В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой гуманизированную версию 2A4. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой химерную или гуманизированную версию 11-1F4, такую как, например, Ch mAb (химерное моноклональное антитело) 11-1F4, CAEL-101. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело, раскрытое в US20190038745A1, US20200002410A1 и US 10,046,050. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит переменную область легкой цепи, содержащую три определяющие комплементарность области, представленные в SEQ ID NO: 3, 4 и 5, и переменную область тяжелой цепи, содержащую три определяющие комплементарность области, представленные в SEQ ID NO: 6, 7 и 8. В некоторых вариантах осуществления переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 2.

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

документе, описаны в патенте США № 9089529 и международной публикации PCT № WO 2013/063284.

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

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

IV. Фармацевтические составы и продукты

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

В некоторых составах антитело присутствует в концентрации в диапазоне от приблизительно 5 до приблизительно 100 мг/мл. В некоторых составах антитело присутствует в концентрации в диапазоне от приблизительно 5 до приблизительно 15 мг/мл. В некоторых составах антитело присутствует в концентрации в диапазоне от приблизительно 25 до приблизительно 75 мг/мл. Например, антитело может присутствовать в концентрации приблизительно 10 мг/мл или присутствовать в

концентрации приблизительно 50 мг/мл. Антитело может присутствовать в стерильной жидкой лекарственной форме от приблизительно 50 до приблизительно 500 мг/флакон или более. Например, антитело может присутствовать в стерильной жидкой лекарственной форме приблизительно 100 мг/флакон. В другом, неограничивающем примере, антитело может присутствовать в виде стерильной, лиофилизированной лекарственной формы, которая может быть восстановлена стерильной жидкой лекарственной формой, составляющей приблизительно 500 мг/флакон. В другом неограничивающем примере антитело может присутствовать в виде стерильной лиофилизированной лекарственной формы, которую можно восстанавливать стерильной жидкостью объемом приблизительно 10 мл для лекарственной формы объемом приблизительно 50 или приблизительно 500 мг/флакон.

Антитела, используемые в описанных составах, могут быть связаны с терапевтическим фрагментом, таким как цитотоксический агент, радиотерапевтический агент, иммуномодулятор, второе антитело (например, с образованием гетероконъюгата антитела) или любой другой биологически активный агент, который облегчает или усиливает активность химерного или гуманизированного 2A4 или химерного или гуманизированного антитела 7D8. Типичные терапевтические фрагменты включают агент, который, как известно, пригоден для лечения, лечения или облегчения амилоидного заболевания или симптомов амилоидного заболевания. Терапевтические фрагменты и/или обнаруживаемые вещества могут быть связаны или конъюгированы непосредственно с мышинным, химерным или гуманизированным антителом 2A4 или мышинным, химерным или гуманизированным антителом 7D8 или опосредованно через промежуточное соединение (например, линкер) с использованием способов, известных в данной области техники. См., например, Arnon et al., "Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy", in *Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy*, Reisfeld et al. (eds.), pp. 243-56 (Alan R. Liss, Inc. 1985); Hellstrom et al., "Antibodies For Drug Delivery", in *Controlled Drug Delivery* (2nd Ed.), Robinson et al. (eds.), pp. 623-53 (Marcel Dekker, Inc. 1987); Thorpe, "Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review", in *Monoclonal Antibodies 84: Biological And Clinical Applications*, Pinchera et al. (eds.), pp. 475-506 (1985); "Analysis, Results, And Future Prospective Of The Therapeutic Use Of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy", in *Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy*, Baldwin et al. (eds.), pp. 303-16 (Academic Press 1985), and Thorpe et al., *Immunol. Rev.*, 1982, 62:119-58.

Антитела, используемые в описанных составах, также включают модифицированные формы мышинных, химерных или гуманизированных антител 2A4 или

мышинных, химерных или гуманизированных антител 7D8, которые имеют увеличенный период полувыведения *in vivo* по сравнению с соответствующими немодифицированными антителами. Такие модифицированные формы могут быть получены, например, гликозилированием, ацетилизацией, пегилированием, фосфорилированием, амидированием, дериватизацией известными защитными/блокирующими группами, протеолитическим расщеплением, связыванием с клеточным лигандом или другим белком и т. д. В качестве одного примера, репрезентативные способы продления периода полувыведения антитела описаны в международной публикации PCT № WO 02/060919.

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

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

В некоторых составах полисорбат 20 присутствует в концентрации в диапазоне от приблизительно 0,005 мас.% до приблизительно 0,05 мас.%, например, 0,005 мас.%, 0,01 мас.%, 0,015 мас.%, 0,02 мас.%, 0,025 мас.%, 0,03 мас.%, 0,035 мас.%, 0,04 мас.%, 0,045% или 0,05%. Альтернативно, в некоторых составах полисорбат 20 присутствует в концентрации в диапазоне от приблизительно 0,05 г/л, 0,1 г/л, 0,15 г/л, 0,2 г/л, 0,25 г/л, 0,3 г/л, 0,35 г/л, 0,4 г/л, 0,45 г/л или 0,5 г/л. Некоторые составы включают полисорбат 20 в концентрации 0,2 г/л.

Некоторые составы характеризуются pH в диапазоне приблизительно 6-7, например, pH 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9 или 7,0. Некоторые составы имеют pH приблизительно 6,5. Некоторые составы характеризуются осмоляльностью приблизительно 300 мОсм/кг. Наполнитель также может быть включен в некоторые составы.

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

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

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

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

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

IV. Схемы лечения

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

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

Например, тест 6-минутной ходьбы (6MWT) может быть суррогатной конечной точкой, используемой для оценки функционального ответа сердца (Pulido et al., The six-minute walk test in patients with AL amyloidosis: a single centre case series, British Journal of Haematology, 2017, 177, 388-394). Он измеряет расстояние, которое пациенты могут пройти за 6 минут по коридорам длиной тридцать метров. Например, было показано, что средняя дистанция 6-минутной ходьбы (6MWD) пациентов с AL-амилоидозом с поражением сердца значительно короче, чем расстояние, пройденное пациентами с AL-амилоидозом без поражения сердца. Кроме того, увеличение пройденного расстояния коррелирует со снижением смертности. В некоторых вариантах осуществления исходный уровень 6MWT составляет более 300 метров не зависит от стадирования по Мейо, включая стадию IIIb при прогнозировании выживаемости. В некоторых вариантах осуществления 300 м или более 6MWT является значимым пороговым значением для пациента, получающего лечение в течение по меньшей мере 12 месяцев. В некоторых вариантах осуществления 33-метровое улучшение 6MWT представляет собой клинически

значимое значение при сердечно-легочных расстройствах после лечения в течение по меньшей мере 12 месяцев.

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

а) определение:

(i) стадии AL-амилоидоза по Мейо у пациента, или

(ii) тест дистанции 6-минутной ходьбы (6MWD) и фракция выброса (EF) пациента или

(iii) стадию по Мейо и EF пациента и

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

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

(ii) имеет 6MWD 30 метров или более и 550 метров или менее; или

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

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

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

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

(c) введение эффективной дозы антитела, где пациент ранее не получал или не получает одновременно даратумумаб.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет 6MWD 30 метров или более и 550 метров или менее.

В настоящем документе также предложены способы лечения пациента, имеющего AL-амилоидоз, включающие введение эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулин с 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), где пациент (a) имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, (b) имеет дистанцию 6-минутной ходьбы (6MWD) 30 метров или более и 550 метров или менее, (c) имеет 6MWD 150

метров или более и EF более 50%, (d) имеет IV стадию по Мейо и EF более 50%, (е) имеет IV стадию по Мейо и 6MWD 30 метров или более и 550 метров или менее, или (f) имеет IV стадию по Мейо и 6MWD 150 метров или более и EF более 50% и (g) пациент ранее не получал или не получает одновременно даратумаб.

В настоящем документе также предложены способы лечения пациента, имеющего AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеющего класс III по NYHA или класс IV по NYHA, включающие введение пациенту терапевтически эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида A человека или легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), где пациент ранее не получал или не получает одновременно даратумумаб.

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

В настоящем документе также предложены способы лечения пациента с AL-амилоидозом, включающие:

а) определение того, что пациент имеет дистанцию 6-минутной ходьбы (6MWD) 30 метров или более и 550 метров или менее или 6MWD 150 метров или более и фракцию выброса (EF) более 50%;

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

с) введение эффективной дозы антитела, где пациент ранее не получал или не получает одновременно даратумумаб.

Способ лечения пациента с AL-амилоидозом, имеющего продемонстрированную дистанцию 6-минутной ходьбы (6MWD) 30 метров или более и 550 метров или менее, или 6MWD 150 метров или более, и фракцию выброса (EF) более 50%, включающий введение пациенту эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида A человека или легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с 11-

1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), где пациент ранее не получал или не получает одновременно даратумумаб.

В настоящем документе также предложены снижения риска смертности у пациента с AL-амилоидозом по меньшей мере на 45%, включающие введение пациенту эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), где пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и/или имеет продемонстрированную дистанцию 6-минутной ходьбы (6MWD) 30 метров или более и 550 метров или менее, или 6MWD 150 метрам или более, и фракцию выброса (EF) более 50%, или пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и EF более 50%, где пациент ранее не получал или не получает одновременно даратумумаб.

Положительное изменение качества жизни, связанное со здоровьем, также является желаемым результатом раскрытых терапий, включая, например, измерение с помощью обследования состояния здоровья SF-36 (White et al., Psychometric validation of the SF-36 Health Survey in light chain amyloidosis: results from community-based and clinic-based samples, Patient Related Outcome Measures 2017:8 157-167). SF-36 включает баллы, которые представляют восемь измерений функции и благополучия: физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическими проблемами, боли в теле, общее состояние здоровья, жизненная активность, социальное функционирование, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональными проблемами и психического здоровья, а также сводная информация, такие как показатель физического компонента (PCS) и показатель психического компонента (MCS). Более высокие показатели по SF-36 свидетельствуют о лучшем здоровье. Желаемые результаты раскрытых терапий, как правило, поддаются количественному измерению по сравнению с контрольным или исходным измерением. В контексте настоящего документа относительные термины, такие как «улучшать», «увеличивать» или «уменьшать», указывают на значения относительно контроля, такие как измерение у одного и того же индивидуума до начала лечения, описанного в настоящем документе, или измерение у контрольного индивидуума или группы. Контрольный индивидуум представляет собой индивидуум, страдающий тем же амилоидным заболеванием, что и индивидуум, получающий лечение, который приблизительно того же возраста, что и индивидуум, получающий лечение (для обеспечения сопоставимости стадий заболевания у индивидуума, получающего лечение, и контрольного индивидуума), но который не

получал лечение с использованием описанных составов антител. В этом случае эффективность описанных составов антител оценивали по смещению или тенденции от измеряемых показателей в контроле без лечения. В качестве альтернативы, контрольный индивидуум представляет собой здоровый индивидуум, который приблизительно того же возраста, что и индивидуум, получающий лечение. В этом случае эффективность описанных составов антител оценивали по сдвигу или тенденции в сторону от измеряемых показателей в здоровом контроле. Изменения или улучшения в ответе на терапию, как правило, являются статистически значимыми и описываются значением p 0,1 или менее, менее 0,05, менее 0,01, менее 0,005 или менее 0,001, которые могут считаться значимыми.

Смертность является основной причиной смерти, связанной с заболеванием, у пациентов с поздней стадией по Мейо. Таким образом, смертность (например, от всех причин или связанная с сердечно-сосудистой системой) может быть использована в качестве действительной клинической конечной точки, а также может быть использована для оценки функционального ответа сердца. В некоторых вариантах осуществления смертность от поражений сердца составляет менее или приблизительно 12 месяцев для поздней стадии амилоидоза по Мейо. В некоторых вариантах осуществления смертность от поражений сердца составляет от приблизительно 1 года до приблизительно 4 лет для промежуточной стадии амилоидоза по Мейо. В некоторых вариантах осуществления смертность от поражений сердца составляет приблизительно 4 года или более для ранней стадии амилоидоза по Мейо. В некоторых вариантах осуществления лечение пациента приводит к относительному снижению риска смертности от всех причин по меньшей мере на 15%. В некоторых вариантах осуществления лечение может включать степень относительного снижения риска смертности от всех причин на 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24% или 25% по сравнению с риском смертности в контрольной популяции. В некоторых вариантах осуществления лечение может включать степень относительного снижения смертности от всех причин по меньшей мере на 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% по сравнению с риском смертности в контрольной популяции. В некоторых вариантах осуществления лечение пациента приводит к относительному снижению риска смертности от поражений сердца по меньшей мере на 15%. В некоторых вариантах осуществления лечение может включать степень относительного снижения риска смертности от поражений сердца на 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24% или 25% по сравнению с риском смертности в контрольной популяции. В некоторых вариантах осуществления лечение может включать степень относительного снижения риска смертности от поражений

сердца по меньшей мере на 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% по сравнению с риском смертности в контрольной популяции.

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

Таким образом, в настоящем документе предложены способы снижения риска смертности пациента, имеющего AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеющего класс III по NYHA или класс IV по NYHA, включающие введение пациенту терапевтически эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида A человека или легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), где пациент ранее не получал или не получает одновременно даратумумаб. В некоторых вариантах осуществления риск смертности оценивали через девять или более месяцев после лечения.

Госпитализация также признана весьма актуальной, действительной клинической конечной точкой заболеваемости при сердечной недостаточности. В некоторых вариантах осуществления относительное снижение госпитализации является клинически значимым. В некоторых вариантах осуществления относительное снижение количества госпитализаций на 20% является клинически значимым по сравнению с риском госпитализации в контрольной популяции. В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к относительному снижению числа госпитализаций на 5%, 10%, 15%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% по сравнению с риском госпитализации в контрольной популяции. В некоторых вариантах осуществления средняя продолжительность жизни, полученная за пределами больницы, представляет собой основную цель пациента (например, дни жизни вне больницы (DAOH) или дни дома). В некоторых вариантах осуществления увеличение количества дней жизни вне больницы является клинически значимым. В некоторых вариантах осуществления количество DAOH увеличивается по меньшей мере на 20 дней после 1 месяца лечения. В некоторых вариантах осуществления количество DAOH увеличивается по меньшей мере на 100 дней после шести месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления количество DAOH увеличивается по меньшей мере на 300 после двенадцати месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления количество DAOH увеличивается по меньшей мере на 600 дней

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

Таким образом, в настоящем документе предложены способы снижения риска госпитализации пациента, имеющего AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, включающие введение пациенту терапевтически эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC РТА-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC РТА-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер ATCC РТА-105), где пациент ранее не получал или не получает одновременно даратумумаб.

Способ увеличения количества дней жизни вне больницы (ДАОН) пациента, имеющего амилоидоз IV стадии по Мейо, включающий введение пациенту терапевтически эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC РТА-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC РТА-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер ATCC РТА-105), где пациент ранее не получал или не получает одновременно даратумумаб. Биомаркеры также признаны методом клинической оценки реакции на лечение и управления лечением. В некоторых вариантах осуществления указанный биомаркер представляет собой NTproBNP. В некоторых вариантах осуществления NTproBNP представляет собой кардиальный биомаркер. В некоторых вариантах осуществления NTproBNP является действительной клинической конечной точкой. Например, ответ на лечение биртамимабом, который приводит к снижению на более 30% и значению более 300 нг/л по сравнению с исходным уровнем значения более 650 нг/л, является значимым ответом. В некоторых вариантах осуществления изобретения ответ на лечение оценивали по биомаркеру NTproBNP, который является дифференцированным критерием. В некоторых вариантах осуществления снижение NTproBNP на 30% или менее по сравнению с исходным уровнем считается отсутствием ответа. В некоторых вариантах осуществления снижение NTproBNP на 31-60% по сравнению с исходным уровнем считается частичным ответом. В некоторых вариантах осуществления снижение NTproBNP более 60% от исходного уровня до надир NTproBNP, составляющего более 400 пг/мл считается очень

хорошим частичным ответом. В некоторых вариантах осуществления надир NTproBNP, составляющего менее 400 пг/мл считается полным ответом.

Таким образом, в настоящем документе предложены способы снижения NTproBNP пациента, имеющего AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, включающие введение пациенту терапевтически эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида A человека или легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), где пациент ранее не получал или не получает одновременно даратумумаб.

В некоторых вариантах осуществления NTproBNP снижается по меньшей мере на 31% по сравнению с исходным уровнем после 3 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления NTproBNP снижается по меньшей мере на 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58% или 59% от исходного уровня (например, после лечения в течение 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33 или 36 месяцев). В некоторых вариантах осуществления NTproBNP снижается по меньшей мере на 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% от исходного уровня (например, после лечения в течение 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33 или 36 месяцев). В некоторых вариантах осуществления NTproBNP снижается по меньшей мере на 60% от исходного уровня до надира, составляющего более 400 пг/мл после 3 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления NTproBNP снижается до надира, составляющего менее 400 пг/мл после 3 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления NTproBNP снижается по меньшей мере на 45% по сравнению с исходным уровнем после 6 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления NTproBNP снижается по меньшей мере на 60% по сравнению с исходным уровнем после 6 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления NTproBNP снижается по меньшей мере на 60% от исходного уровня до надира, составляющего более 400 пг/мл после 6 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления NTproBNP снижается до надира, составляющего менее 400 пг/мл после 3 месяцев лечения.

В настоящем документе также предложены способы улучшения степени сердечного ответа у пациента, имеющего AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, включающие введение терапевтически эффективного количества антитела, которое конкурирует за

связывание с пептидом амилоида А человека или легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC РТА-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC РТА-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер ATCC РТА-105), где пациент ранее не получал или не получает одновременно даратумумаб.

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

В настоящем документе также предложены способы улучшения теста 6-минутной ходьбы (6MWT) у пациента, имеющего AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, включающие введение терапевтически эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC РТА-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC РТА-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер ATCC РТА-105), где пациент ранее не получал или не получает одновременно даратумумаб.

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

Показатель Канзасского опросника для пациентов с кардиомиопатией (KCCQ) является признанным показателем качества жизни (QOL) при сердечной недостаточности. В некоторых вариантах осуществления показатель KCCQ используется в качестве действительной клинической конечной точки. В некоторых вариантах осуществления

изменение в 5 баллов показателя КССQ представляет собой клинически минимальное важное различие. В некоторых вариантах осуществления изменение в 5 баллов показателя КССQ представляет собой небольшое изменение показателя КССQ. В некоторых вариантах осуществления изменение в 10 баллов показателя КССQ представляет собой умеренное или большое изменение показателя КССQ. В некоторых вариантах осуществления изменение в 20 баллов показателя КССQ представляет собой большое или очень большое изменение показателя КССQ. В некоторых вариантах осуществления показатель КССQ увеличивается по меньшей мере на 5, по меньшей мере на 6, по меньшей мере на 7, по меньшей мере на 8, по меньшей мере на 9, по меньшей мере на 10, по меньшей мере на 11, по меньшей мере на 12, по меньшей мере на 13, по меньшей мере на 14, по меньшей мере на 15, по меньшей мере на 16, по меньшей мере на 17, по меньшей мере на 18, по меньшей мере на 19, по меньшей мере на 20, по меньшей мере на 21, по меньшей мере на 22, по меньшей мере на 23, по меньшей мере на 24, по меньшей мере на 25, по меньшей мере на 26, по меньшей мере на 27, по меньшей мере на 28, по меньшей мере на 29, по меньшей мере на 30, по меньшей мере на 31, по меньшей мере на 32, по меньшей мере на 33, по меньшей мере на 34, по меньшей мере на 35, по меньшей мере на 36, по меньшей мере на 37, по меньшей мере на 38, по меньшей мере на 39, по меньшей мере на 40, по меньшей мере на 41, по меньшей мере на 42, по меньшей мере на 43, по меньшей мере на 44, по меньшей мере на 45, по меньшей мере на 46, по меньшей мере на 47, по меньшей мере на 48, по меньшей мере на 49, по меньшей мере на 50, по меньшей мере на 51, по меньшей мере на 52, по меньшей мере на 53, по меньшей мере на 54, по меньшей мере на 55, по меньшей мере на 56, по меньшей мере на 57, по меньшей мере на 58, по меньшей мере по меньшей мере на 59, по меньшей мере на 60, по меньшей мере на 61, по меньшей мере на 62, по меньшей мере на 63, по меньшей мере на 64, по меньшей мере на 65, по меньшей мере на 66, по меньшей мере на 67, по меньшей мере на 68, по меньшей мере на 69, по меньшей мере на 70, по меньшей мере на 71, по меньшей мере на 72, по меньшей мере на 73, по меньшей мере на 74, по меньшей мере на 75, по меньшей мере на 76, по меньшей мере на 77, по меньшей мере на 78, по меньшей мере на 79, по меньшей мере на 80, по меньшей мере на 81, по меньшей мере на 82, по меньшей мере на 83, по меньшей мере на 84, по меньшей мере на 85, по меньшей мере на 86, по меньшей мере на 87, по меньшей мере на 88, по меньшей мере на 89 или по меньшей мере на 90 баллов по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления увеличение показателя КССQ после 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33 или 36 месяцев лечения.

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

В настоящем документе также предложены способы улучшения показателя по Канзасскому опроснику для пациентов с кардиомиопатией (КССQ) у пациента, имеющего AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, включающие введение терапевтически эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), где пациент ранее не получал или не получает одновременно даратумаб.

Выживаемость без прогрессирования основного ухудшения органа (MOD-PFS) представляет собой составную конечную точку, определяемую как любое из следующих событий (например, какое событие наступит раньше): смерть, ухудшение состояния сердца (требующее трансплантации сердца, вспомогательного устройства левого желудочка или внутриаортального баллонного насоса), терминальная стадия почечной недостаточности, требующая гемодиализа или трансплантации Renx, или гематологическое прогрессирование в соответствии с консенсусными рекомендациями. В некоторых вариантах осуществления прогрессирование MOD-PFS измеряли увеличением NTproBNP на более 30% и значению более 300 нг/л. В некоторых вариантах осуществления изобретения ответ на лечение оценивали по биомаркеру NTproBNP,

который является дифференцированным критерием. В некоторых вариантах осуществления снижение NTproBNP на 30% или менее по сравнению с исходным уровнем считается отсутствием ответа. В некоторых вариантах осуществления снижение NTproBNP на 31-60% по сравнению с исходным уровнем считается частичным ответом. В некоторых вариантах осуществления снижение NTproBNP более 60% от исходного уровня до надира NTproBNP, составляющего более 400 пг/мл считается очень хорошим частичным ответом. В некоторых вариантах осуществления надир NTproBNP, составляющего менее 400 пг/мл считается полным ответом.

В некоторых вариантах осуществления NTproBNP снижается по меньшей мере на 31% по сравнению с исходным уровнем после 3 месяцев лечения. В некоторых вариантах осуществления NTproBNP снижается по меньшей мере на 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58% или 59% от исходного уровня (например, после лечения в течение 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33 или 36 месяцев). В некоторых вариантах осуществления NTproBNP снижается по меньшей мере на 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% от исходного уровня (например, после лечения в течение 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33 или 36 месяцев).

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

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

нелеченным другим пациентом с аналогичным прогнозом при постановке диагноза, например, пациенты с AL-амилоидозом с поражением сердца.

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

Антитело обычно вводили несколько раз. Примерная схема лечения включает введение один раз каждые две недели, один раз в месяц или один раз каждые 3-6 месяцев. Например, пациенты могут получать состав антитела один раз каждые четыре недели в виде цикла, например, каждые двадцать восемь дней. Частота введения доз может быть скорректирована в зависимости от фармакокинетического профиля состава антитела у пациента. Например, период полувыведения антитела может требовать двухнедельной частоты введения доз. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав вводили внутривенно каждые 28 дней в дозе антитела, составляющей приблизительно 24 мг/кг. Например, некоторые пациенты могут получать внутривенную дозу приблизительно 24 мг/кг биртамимаба каждые 28 дней. Например, некоторые пациенты могут получать внутривенную дозу приблизительно 24 мг/кг биртамимаба каждые 28 дней (± 5 дней). В некоторых вариантах осуществления между дозами требуется минимум 21 день. Для некоторых таких пациентов состав биртамимаба, перенесенный в пакет для внутривенного вливания, сначала восстанавливали из лиофилизированного состава в состав, имеющий pH приблизительно 6,5 и содержащий приблизительно 50 мг/мл биртамимаба, приблизительно 25 mM гистидинового буфера, приблизительно 230 mM трегалозы и приблизительно 0,2 г/л полисорбата 20. Для некоторых пациентов желаемую дозу можно вводить подкожно без разведения из флакона, содержащего любой из составов, описанных в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, антитело вводили пациенту в течение по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев или в течение более длительного периода времени. Например, фармацевтический состав вводили пациенту в течение периода, эффективного для достижения или поддержания улучшения состояния здоровья, на что указывает увеличение бMWD или показателя SF-36 PCS, или достаточно длительного для достижения или поддержания более низкого риска смертности по сравнению с пациентом, не получавшим лечения. Для некоторых пациентов более низкий риск может быть установлен по меньшей мере через 8 месяцев лечения. Для некоторых пациентов более низкий риск может быть установлен после по меньшей мере 9 месяцев лечения. Для некоторых пациентов более низкий риск может быть установлен после по меньшей мере 12 месяцев лечения или после по меньшей мере 18 месяцев лечения или после двадцати четырех месяцев лечения. Для этих пациентов более низкий риск смертности коррелирует с более длительным временем выживания по сравнению с пациентами, не получавшими лечение.

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

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

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

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

количествах. Комбинации лекарственных средств для лечения могут быть предоставлены в качестве компонентов фармацевтической упаковки.

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

Некоторые способы по настоящему изобретению включают лечение субъекта, имеющего AL-амилоидоз, путем определения одного или более из следующих прогностических показателей: (1) стадия по Мейо AL-амилоидоза у пациента, (2) расстояние 6-минутной ходьбы (6MWD) и фракция выброса (EF) у пациента и/или стадия по Мейо и EF у пациента. После определения прогностического(-их) показателя(-ей) пациента выбирали для лечения, если пациент соответствует одному из следующих критериев лечения: (1) имеет IV стадию AL-амилоидоза по Мейо; (2) имеет 6MWD 150 метров или более и EF более 50% на исходном уровне; (3) имеет IV стадию по Мейо и EF более 50% на исходном уровне; или (4) имеет IV стадию по Мейо, 6MWD 150 метров или более и EF более 50% на исходном уровне. Лечение включает введение эффективной дозы антитела, раскрытого в настоящем документе.

В одном способе по настоящему изобретению пациента, имеющего или более прогностических показателей, лечили биртамимабом (24 мг/кг), поставляемым в виде стерильной лиофилизированной лекарственной формы во флаконе объемом 20/25 мл, содержащем 500 мг биртамимаба. Каждый флакон может быть восстановлен 9,6 мл

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

Пациентов также можно лечить сопутствующей стандартной химиотерапией, которая может включать, например, бортезомиб, вводимый подкожно еженедельно.

ПРИМЕРЫ

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

Пример 1 Фаза 2b Клиническая оценка NEOD001, также известного как биртамимаб (гуманизированный 2A4)

Глобальное, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое исследование фазы 2b NEOD001 в сравнении с плацебо было проведено у пациентов, ранее получавших лечение от AL-амилоидоза и стойкой дисфункции сердца (исследование PRONTO). В исследование включили 129 пациентов. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения 24 мг/кг NEOD001 (n=66) или плацебо (n=63) путем внутривенной инфузии каждые 28 дней. Первичным показателем исхода был наилучший сердечный ответ, измеренный с помощью NT-proBNP в течение 12 месяцев лечения. Вторичные показатели исхода включали изменение в кратком опроснике SF-36 (краткий опросник SF-36, изменение в тесте 6-минутной ходьбы (6MWT), наилучший ответ почек, измеренный по протеинурии, изменение по шкале невропатических нарушений в нижних конечностях (NIS-LL) и наклон NT-proBNP. Дополнительная информация о дизайне клинического исследования доступна на <https://clinicaltrials.gov>. Исследование PRONTO не соответствовало своим первичным или вторичным конечным точкам.

Пример 2. Фаза 3 Клиническая оценка NEOD001

Глобальное, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое исследование фазы 3 NEOD001 по сравнению с плацебо проводили на пациентах с недавно диагностированным AL-амилоидозом и дисфункцией сердца, ранее не получавших лечения, причем обе группы исследования получали стандартное лечение (исследование VITAL; исследование VITAL Amyloidosis, глобальное исследование фазы 3, исследование эффективности и безопасности NEOD001 у пациентов с AL-амилоидозом (VITAL), идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT02312206). В исследование было включено 260 пациентов (см. Таблицу 1).

Таблица 1 Демографические и клинические характеристики

	Все субъекты (n=260)		Субъекты с IV стадией по Мейо (n=77)	
	NEOD001 + SOC (стандартное лечение) (n=130)	Плацебо + SOC (n=130)	NEOD001 + SOC (n=38)	Плацебо + SOC (n=39)
Возраст, медиана (Q1, Q3)	64,2 (57,6, 70,9)	62,6 (57,0, 69,3)	63,56 (55,71, 69,78)	63,74 (56,97, 68,40)
Пол (мужской), n (%)	82 (63)	90 (69)	25 (65,8)	28 (71,8)
Этническая принадлежность, n (%)				
Испанского или латино-американского происхождения	2 (1,5)	2 (1,5)	0	0
Не испанского или не латино-американского происхождения	116 (89,2)	122 (93,8)	34 (89,5)	36 (92,3)
Не предоставлено или неизвестно	12 (9,2)	6 (4,6)	4 (10,5)	3 (7,7)
Раса, n (%)				

Белый	118 (90,8)	120 (92,3)	36 (94,7)	36 (92,3)
Темнокожий или афроамериканец	9 (6,9)	3 (2,3)	2 (5,3)	2 (5,1)
Азиат	2 (1,5)	2 (1,5)	0	0
Другое	1 (0,8)	5 (3,8)	0	1 (2,6)
Возраст диагностирования AL- амилоидоза (годы), медиана (Q1, Q3)	64,10 (57,51, 70,91)	62,41 (56,83, 69,29)	63,48 (55,61, 69,66)	63,75 (56,83, 68,47)
Продолжительность с момента диагностирования AL- амилоидоза (месяцы), медиана (Q1, Q3)	1,31 (0,92, 1,87)	1,48 (0,95, 2,17)	1,15 (0,69, 1,58)	1,45 (0,89, 1,81)
Количество производных пораженных органов на исходном уровне, медиана (Q1, Q3)	2,0 (1,0, 2,0)	1,0 (1,0, 2,0)	1,0 (1,0, 2,0)	1,0 (1,0, 2,0)
Скрининг NT-proBNP показал 1800 пг/мл или более, n (%)	95 (73,1)	100 (76,9)	38 (100)	39 (100)
Исходный уровень NT- проBNP (пг/мл), медиана (Q1, Q3)	3146 (1650, 5173)	3184 (1910, 5551)	5142 (3228, 5939)	5415 (4054, 8073)
Исходный уровень тропонина-T (нг/мл), медиана (Q1, Q3)	0,03 (0,03, 0,06)	0,03 (0,03, 0,08)	0,05 (0,04, 0,09)	0,09 (0,06, 0,13)
Коэффициент FLC на исходном уровне, медиана (Q1, Q3)	0,10 (0,03, 0,32)	0,11 (0,04, 0,51)		0,05 (0,03, 11,14)

Исходный уровень	26,31	38,18	44,44	57,42
dFLC ^a (мг/дл), медиана	(13,83,	(18,00,	(25,13,	(35,52,
(Q1, Q3)	53,05)	63,06)	56,17)	106,28)
Стадия по Мейо,				
n (%)				
I	11 (4)	10 (4)	0	0
II	34 (13)	28 (11)	0	0
III	47 (18)	53 (20)	0	0
IV	38 (15)	39 (15)	38 (100)	39 (100)

^aИсходный уровень dFLC рассчитывали только для субъектов с аномальным исходным соотношением FLC (каппа/лямбда менее 0,26 или более 1,65) и определяли как разницу между вовлеченными и невовлеченными FLC.

dFLC, разница между вовлеченными и не вовлеченными свободными легкими цепями сыворотки; FLC, свободная легкая цепь; NT-proBNP, N-концевой прогормон мозгового натрийуретического пептида; SOC, стандартное лечения.

Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения 24 мг/кг NEOD001 или плацебо путем внутривенной инфузии каждые 28 дней. Все пациенты получали химиотерапию на основе бортезомиба одновременно с NEOD001 или плацебо. Плацебо вводили в виде 250 мл пакета с физиологическим раствором один раз каждые 28 дней. Первичными показателями исхода были время до комбинирования смертности от всех причин или госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний. Вторичные показатели исхода включали наилучший ответ NT-proBNP, время до смертности от нарушений сердца или госпитализации из-за нарушений сердца, изменение теста 6-минутной ходьбы, изменение в кратком опроснике SF-36, изменение в Канзасском опроснике для пациентов с кардиомиопатией, наилучший почечный ответ, оцененный с использованием критериев Palladini et al, 2014, и наилучший печеночный ответ, оцененный с использованием критериев Comenzo et al, 2012. Дополнительная информация о дизайне клинического исследования доступна на веб-сайте clinicaltrials.gov. На основании результатов исследования PRONTO был проведен анализ нецелесообразности продолжающегося исследования VITAL. Анализ нецелесообразности, основанный на 103 подтвержденных экспертной оценкой явлениях из 156 явлений, указанных для завершения исследования, не был статистически значимым. Отношение рисков (HR) составило 0,84 в

пользу NEOD001 по сравнению с контрольной группой (HR, 0,84, 95% доверительный интервал [CI], 0,57-1,204; P=0,386). На основании результатов исследования PRONTO и анализа нецелесообразности исследования VITAL клиническая разработка NEOD001 была прекращена.

Пример 3. Статистический анализ исследования VITAL – неожиданные результаты у некоторых пациентов

После прекращения разработки NEOD001 был проведен статистический анализ данных исследования VITAL, который обязательно включает цензурированные данные в связи с прекращением исследования. Данные были подвергнуты цензуре через двенадцать месяцев. Окончательные результаты исследования соответствовали анализу нецелесообразности. NEOD001 существенно не отличался от контроля для первичной конечной точки смертности от всех причин или госпитализации из-за нарушений сердца (91 день или более) (HR, 0,835; 95% CI 0,5799-1,2011; P=0,330; см. Таблицу 2 и фиг. 5). Также NEOD001 существенно не отличался от контроля для любых ключевых вторичных конечных точек (SF-36 PCS, 6MWD, лучший ответ NT-proBNP или лучший ответ почек). Последующие ретроспективные анализы для субъектов, отнесенных к IV стадии по Мейо, дали еще более сильный результат в пользу биртамимаба (HR=0,538), что выявило потенциальное преимущество в выживаемости для этой подгруппы пациентов.

Таблица 2. Результаты ИТТ (популяция пациентов, которым назначено лечение) и mITT

Стадия по Мейо	Конечная точка ^{a,b}	N	ИТТ HR ^c (95% CI) P-значение ^d	mITT ^c (12 месяцев) HR ^c (95% CI) P-значение ^d
Все	Составная первичная конечная точка	260	0,835 (0,5799-1,2011) P=0,3300	0,784 (0,5341–1,1507) P=0,2129
Стадия I–III	Смертность от всех причин	183	1,334 (0,7386-2,4107) P =0,3375	1,244 (0,6435-2,4035) P =0,5159
Стадия IV	Смертность от всех причин	77	0,544 (0,2738-1,0826) P =0,0787	0,498 (0,2404-1,0304)

				P = 0,0556
--	--	--	--	------------

^aСоставная первичная конечная точка - смертность от всех причин или госпитализация из-за нарушений сердца (более 90 дней). ^bСмертность от всех причин независимо от госпитализации из-за нарушений сердца. ^cHR менее 1,0 в пользу NEOD001 + SOC; HR более 1,0 в пользу плацебо + SOC. ^dВсе P-значения, кроме составной первичной конечной точки для анализа ИТТ, являются описательными; P-значение, полученное при проверке по логранговому критерию. ^emITT = начальный 12-месячный период времени.

CI - доверительный интервал; HR - отношение риска; ИТТ - популяция пациентов, которым назначено лечение; mITT - модифицированная популяция пациентов, которым назначено лечение.

Неожиданно, но анализ данных показал улучшение состояния здоровья у определенных подгрупп пациентов, а именно у пациентов с IV стадией по Мейо (n=77 из 260; приблизительно 30% пациентов, включенных в исследование VITAL, имели IV стадию по Мейо) и пациентов с исходным значением 6MWD более 150 метров и фракцией выброса более 50% независимо от стадии по Мейо (n=135). Отношения риска для таких субпопуляций пациентов составляли 0,498 и 0,511, соответственно, в пользу лечения, поскольку медиана общей выживаемости на IV стадии (mITT) составляла 8,3 месяца в группе плацебо + SOC и не была достигнута (более 12 месяцев) в группе NEOD001 + SOC (см. фиг. 6). Кроме того, наблюдаемая польза, по-видимому, еще больше усиливается у пациентов со стадией IV по Мейо с исходным значением 6MWD 150 метров или более и фракцией выброса (EF) более 50% (n=36). Отношение риска для таких пациентов составило 0,201 в пользу лечения. Кроме того, преимущество также наблюдалось у пациентов с IV стадией по Мейо с фракцией выброса (EF) более 50% (n=37) без учета 6MWD. Удивительно, что у пациентов с IV стадией по Мейо наблюдалось более сильное улучшение, чем у пациентов со стадией I-III, поскольку общепризнано, что для достижения улучшения требуется лечебное вмешательство на более ранних стадиях заболеваний, связанных с амилоидной нагрузкой.

Пример 4 – Ответ пациентов с IV стадией по Мейо

Как показано на фиг. 1A и 1B, пациенты на IV стадии по Мейо, получавшие NEOD001, продемонстрировали более сильное улучшение состояния здоровья, что измеряется совокупностью смертности от всех причин или госпитализации из-за нарушений сердца в течение более 91 дня в течение 12 месяцев по сравнению с

пациентами, получавшими плацебо, по сравнению с разницей, наблюдаемой у пациентов со стадией I-III, при этом результаты пациентов с IV стадией имели ОР 0,635 (снижение отношения риска на 36,5%) с $p = 0,1409$ (фиг. 1B) по сравнению с 0,879 (снижение отношения риска на 12,15%) с $p = 0,6125$ для пациентов со стадией I-III (фиг. 1A).

Как показано на фиг. 2A и 2B, пациенты с IV стадией, получавшие NEOD001, продемонстрировали более сильное улучшение состояния здоровья, измеренное по смертности от всех причин через 12 месяцев, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, по сравнению с разницей, наблюдаемой у пациентов на стадии I-III, при этом результаты пациентов с IV стадией имели ОР 0,498 (снижение отношения риска на 50,2%) с $p=0,0556$ (фиг. 2B) по сравнению с 1,244 (снижение отношения риска на -24,4%) с $p=0,5159$ для пациентов на стадии I-III (фиг. 2A).

Как показано на фиг. 3A и 3B, пациенты с IV стадией, получавшие NEOD001, продемонстрировали более сильное улучшение состояния здоровья, измеренное по смертности от нарушений сердца через 12 месяцев, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, по сравнению с разницей, наблюдаемой у пациентов на стадии I-III, при этом результаты пациентов с IV стадией имели HR 0,378 (снижение отношения риска на 62,2%) с $p=0,0142$ (фиг. 3B) по сравнению с 1,051 (снижение отношения риска на -5,1%) с $p=0,8971$ для пациентов на стадии I-III (фиг. 3A).

Как показано в таблице 3, пациенты с IV стадией, получавшие NEOD001, продемонстрировали более сильное улучшение состояния здоровья, измеренное по изменению показателя SF-36 PCS от исходного уровня до 9 месяца, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, по сравнению с разницей, наблюдаемой у пациентов со стадией I-III, при этом пациент с IV стадией имел изменение +5,54 балла с $p=0,0258$ по сравнению с изменением -0,65 с $p=0,7150$ для пациентов со стадией I-III. Сокращения: LSM (среднее значение по методу наименьших квадратов); SE (стандартная ошибка); CI (доверительный интервал). В анализе mITT показатели SF-36 PCS показали значительно меньшее ухудшение от исходного уровня до 6 месяца ($P<0,05$) и 9 месяца ($P<0,005$) в группе NEOD001 + SOC по сравнению с группой плацебо + SOC (см. фиг. 7), а изменение от исходного уровня в 6MWD было значительно больше во всех временных точках до 12 месяца в группе NEOD001 + SOC по сравнению с группой плацебо + SOC.

Таблица 3: Изменение показателя SF-36 PCS по сравнению с исходным уровнем до 9 месяца

NEOD001	Контроль	Разница	Величина p
---------	----------	---------	------------

Стадия I– III	N	92	91		
	Месяц 9				
	LSM (SE)	32,52 (1,37)	33,17 (1,36)		
	95% CI	29,83, 35,20	30,50, 35,84		
	Отклонение от				
	исходного	-3,47 (1,37)	-2,82 (1,36)	-0,65 (1,79)	
	уровня	-6,16, -0,79	-5,49, -0,15	-4,16, 2,86	0,7150
	LSM (SE)				
	95% CI				
Стадия IV	N	38	39		
	Месяц 9				
	LSM (SE)	34,55 (3,58)	29,01 (3,47)		
	95% CI	27,53, 41,57	22,21, 35,80		
	Отклонение от				
	исходного	3,40 (3,58)	-2,14 (3,47)	5,54 (2,48)	
	уровня	-3,62, 10,42	-8,93, 4,66	0,67, 10,41	0,0258
	LSM (SE)				
	95% CI				

Как показано в таблице 4, пациенты с IV стадией, получавшие NEOD001, продемонстрировали более сильное улучшение состояния здоровья, измеренное ранжированием 6MWD по сравнению с исходным уровнем до 9 месяца, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, по сравнению с разницей, наблюдаемой у пациентов со стадией I–III, при этом пациент с IV стадией имел изменение ранжирования +36,74 балла с $p=0,0462$ по сравнению с изменением -4,26 с $p=0,6911$ для пациентов со стадией I–III.

Таблица 4: Изменение ранжирования 6MWD по сравнению с исходным уровнем до 9 месяца

	NEOD001	Контроль	Разница	Величина p
--	---------	----------	---------	--------------

Стадия I–III	N	92	91		
	Месяц 9				
	LSM (SE)	139,16 (8,98)	143,41 (8,91)		
	95% CI	(121,44, 156,88)	(125,84, 160,99)		
	Отклонение от				
	исходного	5,05 (8,98)	9,31 (8,91)	-4,26	
	уровня	(-12,67, 22,77)	(-8,27, 26,89)	(10,70)	0,6911
	LSM (SE)			(-25,37,	
	95% CI			16,85)	
Стадия IV	N	38	39		
	Месяц 9				
	LSM (SE)	165,89 (30,59)	129,15 (29,79)		
	95% CI	(104,89, 226,89)	(69,75, 188,55)		
	Отклонение от				
	исходного	43,95 (30,59)	7,21 (29,79)	36,74	
	уровня	(-17,05, 104,95)	(-52,19, 66,62)	(18,11)	0,0462
	LSM (SE)			(0,64,	
	95% CI			72,84)	

Изменение от исходного уровня 6MWD было значительно больше во всех временных точках до месяца 12 в группе NEOD001 + SOC по сравнению с группой плацебо + SOC. Средняя (SD) продолжительность воздействия составила 389,4 (245,65) года в группе NEOD001 + SOC и 352,7 (248,30) года в группе плацебо + SOC. Среднее (SD) количество полученных инфузий составило 14,5 (8,60) и 13,3 (8,71) в группах NEOD001 + SOC и плацебо + SOC, соответственно. В таблице 5 представлена сводная информация о результатах исследования VITAL у пациентов с IV стадией по Мейо.

Таблица 5: сводная информация результатов исследования VITAL у пациентов с IV стадией по Мейо

Показатель	Отношение	Относительное	Изменение	Величина p
------------	-----------	---------------	-----------	------------

результата	риска	снижение риска		
Первичная конечная точка через 12 месяцев*	0,635	36,5%	n/a (нет сведений)	0,1409
Смертность от всех причин в течение 12 месяцев	0,498	50,2%	n/a	0,0556
Смертность от поражений сердца через 12 месяцев	0,378	62,2%	n/a	0,0142
SF-36 PCS до 9 месяца	n/a	n/a	+5,54 балла	0,0258
6MWD	n/a	n/a	+36.74 ранг	0,0462

*субъекты, которые не умирают, подвергаются цензуре в последнюю дату, когда они, как было известно, были живы, или через 12 месяцев, в зависимости от того, что наступит раньше.

Пример 5 - Ответ пациентов с 6MWD 150 метров или более и EF более 50%

Как показано на фиг. 4A и 4B, пациенты с исходным уровнем дистанции 6-минутной ходьбы (6MWD) 150 метров или более и фракцией выброса (EF) более 50%, которые получали NEOD001, продемонстрировали более сильное улучшение состояния здоровья, что измерялось смертностью от всех причин через 12 месяцев по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Результаты пациентов всех стадий по Мейо с исходным значением 6MWD 150 метров или более и EF более 50% имели HR 0,511 (снижение относительного риска на 48,9%) с $p=0,0741$ и 95% CI (0,241, 1,083) (фиг. 4A). Результаты пациентов с IV стадией по Мейо с исходным уровнем 6MWD 150 метров или более и EF более 50% имели HR 0,201 (снижение относительного риска на 79,9%) с $p=0,0090$ и 95% CI (0,053, 0,762) на фиг. 4B. Кроме того, пациенты с IV стадией по Мейо, с исходным уровнем EF более 50%, с HR 0,185 (снижение относительного риска на 81,5%) с $p=0,0049$ и 95% CI (0,050, 0,689).

В целом, 257 пациентов в популяции оценки безопасности испытали 1 или более АЕ (нежелательное явление), возникших после начала лечения (TEAE; см. Таблицу 6). Наиболее распространенные TEAE (устоляемость, тошнота, периферический отек, запор и диарея) были одинаковыми в обеих группах лечения, и в обеих группах лечения частота серьезных TEAE была одинаковой (NEOD001 + SOC, 67,7%; плацебо + SOC, 70,0%). Из 288 серьезных АЕ, зарегистрированных у 88 пациентов, получавших NEOD001, большинство (95,5%) не считались связанными с исследуемым лекарственным веществом, а TEAE, приведшие к смерти, возникали чаще в группе плацебо + SOC (28 пациентов, 21,5%), чем в группе NEOD001 + SOC (20 пациентов, 15,4%). Ни одна из смертей не считалась связанным с исследуемым лекарственным веществом; причина смерти в обеих группах соответствовала основному заболеванию и известному риску сердечных осложнений. Общие результаты безопасности были одинаковыми на всех стадиях по Мейо.

Таблица 6. Общая сводная информация нежелательных явлений, возникших после начала лечения (выборка для оценки безопасности)

	NEOD001 + SOC (n=130)	Плацебо + SOC (n=130)
Связанные TEAE ^a		
Не связано	85 (65,4)	81 (62,3)
Связано	42 (32,3)	49 (37,7)
TEAE, связанные с СТСАЕ степени 3 или более	6 (4,6)	11 (8,5)
TEAE, приведшие к отмене исследуемого лекарственного вещества	10 (7,7)	16 (12,3)
TEAE, приведшие к смерти	20 (15,4)	28 (21,5)
TEAE, связанный со смертью	0	0
Серьезные TEAE, n	288	259
Пациенты, сообщающие об 1 или более:		
Серьезные TEAE	88 (67,7)	91 (70,0)

Связанные серьезные TEAE^a

Не связано	84 (64,6)	86 (66,2)
Связано	4 (3,1)	5 (3,8)

Данные представлены как n (%), если не указано иное.

^aСубъекты, сообщающие о более чем одном нежелательном явлении, учитываются только один раз с использованием наиболее тесной связи с исследуемым лекарственным веществом, по оценке исследователя.

СТСАЕ, общие терминологические критерии нежелательных явлений; SOC, стандартное лечение; TEAE, нежелательное явление, возникшее после начала лечения.

Пример 6 – Фаза 3, многоцентровое, открытое, однокрупное исследование эффективности и безопасности биртамимаба (NEOD001) плюс стандарт лечения у субъектов IV стадии по Мейо с амилоидозом легкой цепи (AL).

Основной целью исследования (NEOD001-301) является оценка эффективности биртамимаба плюс стандартное лечение при внутривенном введении пациентам с AL-амилоидозом IV стадии по Мейо путем оценки времени до смертности от всех причин. Вторичные цели заключаются в оценке биртамимаба вместе со стандартным лечением по следующим показателям: (1) изменение качества жизни, связанного со здоровьем, по сравнению с исходным уровнем до 9 месяца с использованием краткого опросника SF-36 (SF-36v2) и (2) изменение дистанции (метры) от исходного уровня до 9 месяца в тесте 6-минутной ходьбы (6MWT).

Недавно диагностированные пациенты с AL-амилоидозом IV стадии по Мейо получали биртамимаб вместе с местным стандартным лечением химиотерапией. Первоначальная схема химиотерапии первой линии должна включать бортезомиб. Субъекты остаются в исследовании до завершения исследования, которое происходит, когда достигнуто приблизительно 16 первичных конечных точек (смертность от всех причин) или 62 субъекта завершили 9 месяцев лечения. Если пациент прекращает прием исследуемого лекарственного вещества до окончания исследования, но готов продолжать участие в визитах исследования, он должен пройти визит досрочного прекращения лечения (ETD) в течение 28-35 дней после последнего приема исследуемого лекарственного вещества, а затем проходить оценку каждые три месяца (см. Таблицу 8). Все визиты после визита ETD должны происходить по графику, то есть в то время, когда визит произошел бы, если бы субъект продолжал принимать исследуемое лекарственное вещество.

Скрининг субъектов будет проводиться в течение 28 дней до первого введения исследуемого лекарственного вещества в 1-й день 1-го месяца. Период скрининга может быть продлен по согласованию с медицинским наблюдателем. Скрининговые оценки перечислены в таблице 7 настоящего документа.

Перед первым введением исследуемого лекарственного вещества необходимо провести два скрининга бМWT. Первый скрининг бМWT должен быть выполнен между днями -28-м и 5-м, по меньшей мере, за 4 дня до второго скрининга бМWT, который должен быть выполнен в течение 2 дней до 1-го дня 1-го месяца. бМWT после исходного уровня могут быть выполнены в тот же день, что и введение исследуемого лекарственного препарата, и должны быть завершены до инфузии исследуемого лекарственного вещества. Если все требования приемлемости соблюдены, исследования 1-го дня и 1-го месяца завершены, и лечение начато. Каждый визит обозначается его «месяцем» и «днем», так что первый день инфузии исследуемого лекарственного вещества обозначается как 1-й день 1-го месяца; в последующие месяцы использовали последовательные номера (например, вторую дозу вводили в 1-й день 2-го месяца). «Цикл» зарезервирован для обозначения введения химиотерапии. Окна оценки и визитов описаны в Графике мероприятий (таблица 7). Каждый месяц пациенты получают инфузию исследуемого лекарственного вещества в 1-й день в исследовательском центре. В течение месяцев 1-3 субъекты оцениваются еженедельно, хотя не все визиты должны быть в исследовательском центре. В течение 3-го месяца и всех последующих месяцев до окончания исследования пациенты должны возвращаться в исследовательский центр только каждые 28 дней для приема исследуемого лекарственного вещества в 1 день.

Химиотерапия первой линии должна представлять собой схему, содержащую бортезомиб, причем бортезомиб вводится подкожно (п/к) еженедельно. Первое введение химиотерапии, включая бортезомиб, вводили после введения исследуемого лекарственного средства в 1-й день 1-го месяца (после периода наблюдения за инфузией лекарственного препарата после исследования), так что 1-й день 1-го месяца исследования эквивалентен 1-му дню 1-го цикла химиотерапии. В дополнение к визитам, описанным выше, во время первого цикла химиотерапии субъект должен возвращаться в исследовательский центр для каждого еженедельного введения бортезомиба и для оценки до введения. Во время второго и третьего циклов химиотерапии бортезомиб должен вводиться в исследовательском центре во время визитов в 1-й день 2-го месяца, 15-й день 2-го месяца и 1-й день 3-го месяца (т. е. в 1-й день 2-го цикла, 15-й день 2-го цикла и 1-й день 3-го цикла, соответственно). Если по какой-либо причине, по мнению исследователя, субъект должен продолжать еженедельно наблюдаться в исследовательском центре

(например, токсичность, которая превышает ожидаемые побочные эффекты химиотерапии), то в исследовательском центре также могут быть проведены другие еженедельные введения бортезомиба 2-го цикла и 3-го цикла. По усмотрению исследователя, если пациент не испытывает какой-либо непредвиденной или значительной токсичности, он может получать бортезомиб в 8-й день 2-го цикла и 8-й, 15-й и 22-й дни 3-го цикла не от исследователя, а от местного врача. В течение 1-го дня до или в день каждого введения бортезомиба местным врачом медицинский работник должен получить показатели жизнедеятельности до введения дозы и образцы из центральной лаборатории. Однако, если бортезомиб вводится в понедельник (или между днями есть выходной), то прием на дому допускается в предыдущую пятницу.

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

Оценка безопасности и эффективности проводится при каждом визите.

Критерии включения (субъекты должны соответствовать всем следующим критериям).

1. Возраст 18 лет или более.
2. Недавно диагностированный AL-амилоидоз, лечение которого ранее не проводили.
3. Костный мозг, демонстрирующий клональные плазматические клетки.
4. Подтвержденный диагноз AL-амилоидоза следующим образом:
 - Гистохимическая диагностика амилоидоза, определенного с помощью поляризационной световой микроскопии зеленого двулучепреломляющего материала в образцах ткани, окрашенных Конго красным, или характерного внешнего вида при электронной микроскопии,
 - и
 - Подтверждающая иммуногистохимия или масс-спектрометрия AL-амилоидоза.
5. Подтвержденный диагноз AL-амилоидоза с помощью масс-спектрометрии или иммуноэлектронной микроскопии амилоидного материала в ткани, взятой при биопсии, если субъект соответствует любому из следующих условий.

- Темнокожий или афроамериканец.
- Возраст старше 75 лет с сопутствующей моноклональной гаммапатией.
- Имеет семейный амилоидоз в анамнезе и сопутствующую моноклональную гаммопатию.

или

- Если субъект соответствует любому из вышеперечисленных 3 условий и имеет эхокардиографические признаки амилоидоза, подтвержденного биопсией амилоидоза с моноклональной гаммапатией, и нет ткани для масс-спектрометрии или иммуноэлектронной микроскопии, у субъекта должно быть секвенирование генов, соответствующее дикому типу транстиретина (TTR) (например, мутация TTR отсутствует), и должен набрать 0 показатель при сцинтиграфии с технеций-99m-3,3-дифосфоно-1,2 пропанодикарбоновой кислоты (99mTc DPD; Rapezzi 2011), гидроксиметилендифосфонатом (99mTc HMDP; Galat 2015) или пирофосфатом (99mTc PYP; Bokhari 2013).

6. Поражение сердца, определяемое следующим.

- Ранее задокументированные или отмеченные в настоящее время клинические признаки и симптомы, подтверждающие диагноз сердечной недостаточности в условиях подтвержденного диагноза AL-амилоидоза в отсутствие альтернативного объяснения сердечной недостаточности.

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

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

- NT-proBNP составляет 1800 пг/мл или более и
- Тропонин-T составляет более 0,03 нг/мл, и
- dFLC составляют 18 мг/дл или более.

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

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

- Абсолютное количество нейтрофилов (ANC) составляет $1.5 \times 10^9/\text{л}$ или более.
- Количество тромбоцитов составляет $75 \times 10^9/\text{л}$ или более.
- Гемоглобин составляет 9,0 г/дл или более.

- Общий билирубин в 2 раза или менее выше верхней границы нормы ($\times$ ULN).
 - Аспартатаминотрансфераза (AST)/сывороточная глутаминооксалоуксусная трансаминаза (SGOT) составляет 3 или менее $\times$ ULN.
 - Аланинаминотрансфераза (ALT)/сывороточная глутамин-пирувинотрансфераза (SGPT) составляет 3 или менее $\times$ ULN
 - Щелочная фосфатаза (ALP) составляет 5 или менее $\times$ ULN (за исключением субъектов с гепатомегалией и изоферментами, специфичными для печени, а не костей).
 - Расчетная скорость клубочковой фильтрации (eGFR) составляет 30 мл/мин/1,73 м² или более, рассчитанная по уравнению Сотрудничества в области эпидемиологии хронических заболеваний почек (CKD-EPI)
10. Систолическое артериальное давление в положении сидя составляет 90-180 мм рт. ст.
11. Дистанция, пройденная во время каждого скрининга 6MWT, составляет 30 метров или более и 550 метров или менее.
12. Женщины детородного возраста (WOCBP) должны иметь два отрицательных теста на беременность во время скрининга, второй проводится в течение 24 часов до первого введения исследуемого препарата, и должны согласиться использовать высокоэффективную утвержденную врачом контрацепцию с момента скрининга до 90 дней после последнего введения исследуемого препарата.
13. Субъекты мужского пола должны быть хирургически стерильными или должны согласиться использовать высокоэффективную утвержденную врачом контрацепцию с момента скрининга до 90 дней после последнего введения исследуемого лекарственного вещества.
14. Способность понимать и готовность подписать форму информированного согласия до начала любых процедур исследования.

Критерии исключения (субъекты не должны соответствовать ни одному из следующих критериев).

1. Амилоидоз не является AL-видом амилоидоза
2. NT-proBNP составляет более 8500 пг/мл.
3. Соответствует определению множественной миеломы Международной рабочей группе по изучению миеломы (IMWG).

*Обратите внимание, что субъекты, которые соответствуют определению IMWG симптоматической множественной миеломы с признаками и/или симптомами,

связанными только с ассоциированным амилоидозом, потенциально подходят после одобрения спонсором.

4. Субъект имеет право и планирует пройти ASCT или трансплантацию органа во время исследования.

5. Симптоматическая ортостатическая гипотензия, которая, по медицинскому мнению исследователя, может повлиять на способность субъекта безопасно получать лечение или проходить обследования в рамках исследования.

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

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

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

- AV-блокада первой степени.
- AV-блокада второй степени типа 1 (тип 1 Мобица/тип Венкебаха).
- Блокада правой или левой ножки пучка Гиса
- Фибрилляция предсердий с контролируемой частотой желудочков (неконтролируемая частота желудочков [более 110 ударов в минуту] не допускается [определяется в среднем тремя ударами в отведении II или тремя репрезентативными ударами, если отведение II не является репрезентативным для общей EKG]).

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

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

11. Предшествующее лечение гемопэзическими факторами роста, переливание крови или продуктов крови в течение 1 недели с 1-го дня 1-го месяца.

12. Предшествующая радиотерапия в течение 4 недель с 1-го дня 1-го месяца.

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

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

- Базально-клеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома или рак шейки матки in situ, которые лечили надлежащим образом.
- Рак I стадии, который лечили надлежащим образом от которого субъект в настоящее время находится в ремиссии и находился в ремиссии в течение 2 лет.
- Рак предстательной железы низкого риска с оценкой по шкале Глисона менее 7 и простат-специфическим антигеном менее 10 мг/мл.
- Любой другой рак, от которого субъект находился в ремиссии в течение 2 лет или более.

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

16. Известная или имевшая место в анамнезе неконтролируемая, активная инфекция ВИЧ (вирус иммунодефицита человека), гепатита В или гепатита С.

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

18. Лечение другим исследуемым препаратом в течение 30 дней с 1-го дня 1-го месяца.

19. Беременные или кормящие женщины.

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

21. Субъект находится на законном попечении.

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

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

Исследуемое лекарственное средство: исследуемое лекарственное средство состоит из биртамимаба (24 мг/кг), поставляемого в виде стерильной лиофилизированной лекарственной формы во флаконе объемом 20/25 мл, содержащем 500 мг биртамимаба. Каждый флакон восстановлен 9,6 мл стерильной воды для инъекций (WFI) до

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

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

Стандартное лечение химиотерапией: Все субъекты получают сопутствующую стандартное лечение химиотерапией, которая должна включать бортезомиб, вводимый подкожно еженедельно для начального режима химиотерапии первой линии. Последующие режимы химиотерапии могут быть назначены в соответствии со стандартом лечения по усмотрению исследователя. Необходима противовирусная профилактика.

Статистические аспекты

Популяции, входящие в объем анализа. Популяция пациентов, которым назначено лечение (ITT), включает всех пациентов с AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, которые получают любое количество исследуемого препарата. Популяция ITT является основной популяцией, используемой для анализа эффективности и безопасности.

Анализ эффективности. Первичный анализ - Первичной конечной точкой является время до смертности от всех причин. Для смертности от всех причин включены все случаи смерти, произошедшие после первой инфузии исследуемого препарата (день исследования 1) до последнего визита последнего субъекта исследования (LSLV). С использованием экспоненциальной модели выживаемости оценивали предполагаемый процент выживаемости через 9 месяцев. С помощью точного биномиального теста оценочный процент выживаемости сравнивали с историческим контрольным значением 49%.

Ключевые вторичные анализы эффективности – Если первичный анализ позволяет сделать вывод о пользе бортамидаба, то данные для субъектов с IV стадией по Мейо, получавших плацебо плюс SOC из исследования NEOD001 CL0002 [VITAL], используются для сравнения: (1) изменения от исходного уровня до 9 месяца в показателе

PCS SF-36v2 и/или (2) изменения от исходного уровня до 9 месяца в дистанции 6MWT (метры). Для обеих этих переменных вычисляли изменение от исходного уровня до 9 месяца и 95% доверительные интервалы. Если нижние границы доверительных интервалов больше, чем наблюдаемые значения в группе плацебо в VITAL, то с помощью исследования можно сделать вывод, что этот бирамимаб превосходит контроль.

Таблица 7: График событий

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Исследования	Скрининг ¹		Месяц 1-й		Месяц 2-й		Месяц 3-й		Месяцы 6-й, 9- й, 12-й и т. д. (Кажды й 3-й месяц)	Все други е месяц ы	EOT/ ETD ³ (EOT - конец лечени я, ETD - раннее прекра щение лечени я)
	День с -28-го по день -1-й	День с -2- го или дня -1-го	День 1-й	Дни 8-й, 15- й, 22-й (±2)	День 1-й (±2)	Дни 8-й ² , 15-й, 22-й ² (±2)	День 1-й (±2)	Дни 8-й ² , 15-й ² , 22-й ² (±2)	День 1- й (±5)	День 1-й (±5)	
по сыворотке (WOCBP)											
Анализ мочи	X	X			X		X		X	X	X
Тест 6- минутной ходьбы (6MWT) ¹⁹	X ²⁰	X ²⁰					X		X		X
Биоаналитическая лаборатория											
Образец антитела к биртамимабу (перед введением)			X		X		X		X	X	X

Исследования	Скрининг ¹		Месяц 1-й		Месяц 2-й		Месяц 3-й		Месяцы 6-й, 9- й, 12-й и т. д. (Кажды й 3-й месяц)	Все други е месяц ы	ЕОТ/ ETD ³ (ЕОТ - конец лечени я, ETD - раннее прекра щение лечени я)
	День с -28-го по день -1-й	День с -2- го или дня -1-го	День 1-й	Дни 8-й, 15- й, 22-й (±2)	День 1-й (±2)	Дни 8-й ² , 15-й, 22-й ² (±2)	День 1-й (±2)	Дни 8-й ² , 15-й ² , 22-й ² (±2)	День 1- й (±5)	День 1-й (±5)	
дозы)											
Архивный образец (до введения дозы) ²¹			X		X		X		X	X	X
Премедикацион ное введение ²²			X		X		X		X	X	
Основные показатели состояния организма ²³	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Инфузия исследуемого лекарственного средства ²⁴			X		X		X		X	X	

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

Таблица 7 Примечания

1. 28-дневный период скрининга может быть продлен по согласованию с медицинским наблюдателем. Индивидуальные результаты испытаний, которые не соответствуют требованиям приемлемости, могут быть повторены, за исключением 6MWT; полный повторный скрининг допускается один раз для каждого субъекта.
2. Химиотерапия 8-го и 22-го дней 2-го цикла и 8-го, 15-го и 22-го дней 3-го цикла, содержащая бортезомиб, должна проводиться исследователем в исследовательском центре, если субъект страдал от значительной токсичности; в противном случае она может назначаться местным врачом по усмотрению исследователя.
3. Визит EOT/ETD должен произойти через 28-35 дней после последнего введения исследуемого препарата.
4. Получали полный кардиологический, гематологический и онкологический анамнез; кроме того, для всех других состояний получали соответствующий анамнез за последние 5 лет (включая все основные госпитализации и операции), а также текущее медицинское состояние пациента.
5. Результаты масс-спектрометрического типирования тканей, иммуноэлектронной микроскопии, секвенирования генов и/или сцинтиграфии ^{99m}Tc должны быть получены до рандомизации для оценки пригодности для субъектов, указанных в критерии включения №5.
6. Во время визитов, во время которых должен проводиться опрос по SF-36v2 (Приложение 4), опрос по SF-36v2 необходимо проводить до проведения любых других оценок исследования в этот день.
7. Если эхокардиограмма была проведена в течение 90 дней до -28-го дня скрининга, ее не нужно повторять во время скрининга, и предыдущий результат может быть использован для определения пригодности. После скрининга выполняли эхокардиографию каждые 6 месяцев в течение 10 дней до 1-го дня; повторяли в EOT/ETD, если не выполняли в течение 60 дней до визита. Чтобы иметь право на дополнительный

анализ визуализации сердца, субъект должен иметь 4-камерный вид, 2-мерную эхокардиограмму с доплером.

8. ECG должна выполняться в трех повторностях следующим образом: 1-й день 1-го месяца: в течение 30 минут до введения дозы и 1 час (± 15 мин) после EOI; Все другие визиты (месяцы 1-й, 2-й, 3-й и каждые 3 месяца, начиная с месяца 6-го): в течение 30 минут до введения дозы или в любое время в дни без инфузии. Лекарственные препараты, назначаемые для профилактики побочных эффектов, вызванных химиотерапией, не следует вводить до завершения постинфузионной ECG.

9. Полное PE включает рост (только скрининг), вес и осмотр следующего: общий вид; голова, уши, глаза, нос и горло; шея; кожа; сердечно-сосудистая система; дыхательная система; желудочно-кишечная система; и нервная система. Оценивали макроглоссию, подчелюстные лимфоузлы/полноту, аденопатию, экхимозы, размер печени/селезенки (пальпируемый +/-), асцит (+/-) и отек (который следует количественно оценить по шкале от 0 до 4).

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

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

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

13. Использовали местную лабораторию для анализа сыворотки на беременность в течение 24 часов до введения исследуемого лекарственного средства в 1-й день 1-го месяца.

14. Получали местный анализ мочи на беременность до введения исследуемого лекарственного средства.

15. Получали местный лабораторный анализ сыворотки на беременность через 90 (± 5) дней после последнего введения исследуемого лекарственного средства.

16. Отбирали образцы в центральной лаборатории до 6MWT, если они выполняются в тот же день.

17. Собирали PT/INR (протромбиновое время/международное нормализационное отношение) и PTT (тромбопластиновое время) в каждый момент времени.

18. NT-proBNP должен быть составлен до проведения 6MWT, если он выполняется в тот же календарный день.

19. Субъекты должны планировать возможность возвращения в один и тот же клинический центр для каждого 6MWT с первого скрининга до 9-го месяца. 6MWT после исходного уровня можно проводить в тот же календарный день, когда вводится исследуемое лекарственное средство (т. е. в месяцы 3-й, 6-й, 9-й и т. д.), при условии, что образец NT-proBNP отбирали до осуществления 6MWT, а 6MWT завершали до начала инфузии исследуемого лекарственного средства. Измерение ВР и НР до и после осуществления 6MWT.

20. Первый скрининг 6MWT должен быть проведен между днями -28-м и -5-м, по меньшей мере, за 4 дня до второго скрининга 6MWT, который должен быть проведен в течение 2 дней до визита 1-го дня 1-го месяца (т.е. в 2-й день или 1-й день).

21. Архивные образцы сыворотки будут собираться только у тех субъектов, которые дали согласие на сбор и архивирование своих образцов для будущего корреляционного тестирования.

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

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

24. Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением в течение 90 (± 10) минут после завершения инфузии исследуемого лекарственного средства. Исследователь может увеличить это стандартное время мониторинга, если это будет сочтено целесообразным или в соответствии с местными стандартами. В случае каких-либо клинических проблем или подозрительных признаков или симптомов после инфузии

субъект будет оставаться под наблюдением до тех пор, пока исследователь сочтет это целесообразным.

25. Химиотерапия первой линии должна представлять собой схему, включающую бортезомиб, с еженедельным введением бортезомиба, п/к, в соответствии с утвержденной инструкцией по применению и местной институциональной практикой. Необходима противовирусная профилактика. Когда химиотерапия проводится в тот же день, что и прием исследуемого препарата, химиотерапия должна проводиться после периода наблюдения после инфузии исследуемого препарата. Количество циклов химиотерапии первой линии и последующие схемы химиотерапии будут вводиться в соответствии со стандартным лечением по усмотрению исследователя.

26. Бортезомиб должен вводиться в исследовательском центре в течение 1-го, 8-го, 15-го и 22-го дней 1-го цикла; 1-го и 15-го дней 2-го цикла; и в 1-й день последующих циклов после анализа данных местных лабораторий, введения исследуемого лекарственного средства и периода наблюдения за инфузией лекарственного средства после завершения исследования.

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

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

29. Для всех субъектов, которые получили дозу исследуемого лекарственного средства: проводили оценку жизненного статуса приблизительно через 3 месяца после последнего визита субъекта и приблизительно каждые 3 месяца после этого.

Таблица 8: График событий для пациентов, которые досрочно прекращают прием исследуемого препарата, но соглашаются вернуться для исследования после визита ETD

Исследования	Месяцы 3-й, 6-й, 9-й, 12-й День 1-й (± 5) ¹	Каждый третий месяц после месяца 12-го ² (например, месяцы 15-й, 18-й, 21-й) День 1-й (± 5)	Каждые 3 месяца после последнего визита
Опросник о состоянии здоровья SF-36v2 ³	X		
Эхокардиография	Месяцы 6-й и 12-й ⁴		
ECG в трех повторностях в 12 отведениях ⁵	X		
Направленный на симптомы PE ⁶	X		
Класс NYHA	X		
Местная лаборатория			
Беременность по сыворотке (WOCBP)	X ⁷		
Центральная лаборатория ⁸			
Гематология и химия	X		
Амилаза	X		
Коагуляция ⁹	X		
Комплементы C ₃ , C ₄	X		
Тропонин T	X		
NT-proBNP	X		
Свободные легкие цепи в сыворотке (sFLC)	X		
Анализ мочи	X		

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

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

Таблица 8 Примечания

1. Если субъект прекращает прием исследуемого лекарственного средства до окончания исследования, но готов продолжать участвовать в визитах исследования, у субъекта должен быть визит ETD в течение 28-35 дней после последнего введения

исследуемого лекарственного средства, а затем исследования должны проводиться каждые три месяца (т. е. месяцы 3-й, 6-й, 9-й и 12-й, или все оставшиеся визитов). Все визиты после визита ETD должны происходить по графику, то есть в то время, когда визит произошел бы, если бы субъект продолжал принимать исследуемое лекарственное вещество.

2. Если пациент желает вернуться в исследовательский центр, в противном случае пациенты получают жизненный статус.

3. Вводили SF-36v2 перед выполнением любых других оценок исследования в день его введения.

4. Выполняли эхокардиограмму в течение 10 дней до 1-го дня месяцев 6-го и 12-го.

5. ECG выполняли в трех повторностях.

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

7. Получали местный лабораторный анализ сыворотки на беременность через 90 (± 5) дней после последнего введения исследуемого лекарственного средства.

8. Отбирали образцы в центральной лаборатории до 6MWT, если они выполняются в тот же день.

9. Собирали данные о PT/INR и PTT в каждый момент времени.

10. После месяца 12-го, если субъект желает вернуться в исследовательский центр, выполняли или собирали следующие данные каждые три месяца (например, месяцы 15-й, 18-й, 21-й): 6MWT (который включает BP и HR до и после выполнения 6MWT), нежелательные явления, сопутствующие лекарственные препараты, общее состояние здоровья, а также сведения о любых госпитализациях.

11. Собирали, если более ранний образец установил наличие антител к NEOD001 или если субъект прекратил лечение из-за подозрения на иммунологическую реакцию.

12. Собирали данные о BP, HR, RR и температуре в любое время во время визита.

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

протоколу (т.е. связано с процедурой исследования или предыдущим воздействием исследуемого препарата).

14. Обо всех случаях госпитализации и смерти, произошедших в течение этого периода, необходимо сообщать спонсору или его назначенному должностному лицу.

15. Проводили оценку жизненного статуса приблизительно через 3 месяца после последнего визита субъекта и приблизительно каждые 3 месяца после этого.

Пример 7 – Фаза 3, рандомизированное, многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности биртамимаба (NEOD001) вместе со стандартным лечением по сравнению с плацебо вместе со стандартным лечением пациентов с амилоидозом легкой цепи (AL) IV стадии по Мейо.

Основной целью исследования (NEOD001-301) является оценка эффективности биртамимаба вместе со стандартным лечением при внутривенном введении пациентам с AL-амилоидозом IV стадии по Мейо путем оценки времени до смерти от всех причин, когда пациенты ранее не получали и не будут одновременно получать даратумумаб. Вторичные цели заключаются в оценке биртамимаба вместе со стандартным лечением по следующим показателям: (1) изменение качества жизни, связанного со здоровьем, по сравнению с исходным уровнем до 9 месяца с использованием краткого опросника SF-36 (SF-36v2) и (2) изменение дистанции (метры) от исходного уровня до 9 месяца в тесте 6-минутной ходьбы (6MWT).

Недавно диагностированные пациенты с AL-амилоидозом IV стадии по Мейо получали биртамимаб вместе с местным стандартным лечением химиотерапией. Первоначальная схема химиотерапии первой линии должна включать бортезомиб. Субъекты остаются в исследовании до завершения исследования, которое происходит, когда достигнуто приблизительно 16 первичных конечных точек (смертность от всех причин) или 62 субъекта завершили 9 месяцев лечения. Если пациент прекращает прием исследуемого лекарственного вещества до окончания исследования, но готов продолжать участие в визитах исследования, он должен пройти визит досрочного прекращения лечения (ETD) в течение 28-35 дней после последнего приема исследуемого лекарственного вещества, а затем проходить оценку каждые три месяца (см. Таблицу 8 выше). Все визиты после визита ETD должны происходить по графику, то есть в то время, когда визит произошел бы, если бы субъект продолжал принимать исследуемое лекарственное вещество.

Скрининг субъектов будет проводиться в течение 28 дней до первого введения исследуемого лекарственного вещества в 1-й день 1-го месяца. Период скрининга может

быть продлен по согласованию с медицинским наблюдателем. Результаты скрининга перечислены в таблице 7 (выше) настоящего документа.

Перед первым введением исследуемого лекарственного вещества необходимо провести два скрининга бМWT. Первый скрининг бМWT должен быть выполнен между днями -28-м и 5-м, по меньшей мере, за 4 дня до второго скрининга бМWT, который должен быть выполнен в течение 2 дней до 1-го дня 1-го месяца. бМWT после исходного уровня могут быть выполнены в тот же день, что и введение исследуемого лекарственного препарата, и должны быть завершены до инфузии исследуемого лекарственного вещества. Если все требования приемлемости соблюдены, исследования 1-го дня и 1-го месяца завершены, и лечение начато. Каждый визит обозначается его «месяцем» и «днем», так что первый день инфузии исследуемого лекарственного вещества обозначается как 1-й день 1-го месяца; в последующие месяцы использовали последовательные номера (например, вторую дозу вводили в 1-й день 2-го месяца). «Цикл» зарезервирован для обозначения введения химиотерапии. Окна оценки и визитов описаны в Графике мероприятий (таблица 7). Каждый месяц пациенты получают инфузию исследуемого лекарственного вещества в 1-й день в исследовательском центре. В течение месяцев 1-3 субъекты оцениваются еженедельно, хотя не все визиты должны быть в исследовательском центре. В течение 3-х месяцев и всех последующих месяцев до окончания исследования пациенты должны возвращаться в исследовательский центр только каждые 28 дней для приема исследуемого лекарственного вещества в 1-й день.

Химиотерапия первой линии должна представлять собой схему, содержащую бортезомиб, причем бортезомиб вводится подкожно (п/к) еженедельно. Первое введение химиотерапии, включая бортезомиб, вводили после введения исследуемого лекарственного средства в 1-й день 1-го месяца (после периода наблюдения за инфузией лекарственного препарата после исследования), так что 1-й день 1-го месяца исследования эквивалентен 1-му дню 1-го цикла химиотерапии. В дополнение к визитам, описанным выше, во время первого цикла химиотерапии субъект должен возвращаться в исследовательский центр для каждого еженедельного введения бортезомиба и для оценки до введения. Во время второго и третьего циклов химиотерапии бортезомиб должен вводиться в исследовательском центре во время визитов в 1-й день 2-го месяца, 15-й день 2-го месяца и 1-й день 3-го месяца (т. е. в 1-й день 2-го цикла, 15-й день 2-го цикла и 1-й день 3-го цикла, соответственно). Если по какой-либо причине, по мнению исследователя, субъект должен продолжать еженедельно наблюдаться в исследовательском центре (например, токсичность, которая превышает ожидаемые побочные эффекты химиотерапии), то в исследовательском центре также могут быть проведены другие

еженедельные введения бортезомиба 2-го цикла и 3-го цикла. По усмотрению исследователя, если пациент не испытывает какой-либо непредвиденной или значительной токсичности, он может получать бортезомиб в 8-й день 2-го цикла и 8-й, 15-й и 22-й дни 3-го цикла не от исследователя, а от местного врача. В течение 1-го дня до или в день каждого введения бортезомиба местным врачом медицинский работник должен получить показатели жизнедеятельности до введения дозы и образцы из центральной лаборатории. Однако, если бортезомиб вводится в понедельник (или между днями есть выходной), то прием на дому допускается в предыдущую пятницу.

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

Оценка безопасности и эффективности проводится при каждом визите.

1. Возраст 18 лет или более.
2. Недавно диагностированный AL-амилоидоз, лечение которого ранее не проводили.
3. Костный мозг, демонстрирующий клональные плазматические клетки.
4. Подтвержденный диагноз AL-амилоидоза следующим образом:
 - Гистохимическая диагностика амилоидоза, определенного с помощью поляризационной световой микроскопии зеленого двулучепреломляющего материала в образцах ткани, окрашенных Конго красным, или характерного внешнего вида при электронной микроскопии,
 - и
 - Подтверждающая иммуногистохимия или масс-спектрометрия AL-амилоидоза.
5. Подтвержденный диагноз AL-амилоидоза с помощью масс-спектрометрии или иммуноэлектронной микроскопии амилоидного материала в ткани, взятой при биопсии, если субъект соответствует любому из следующих условий.
 - Темнокожий или афроамериканец.
 - Возраст старше 75 лет с сопутствующей моноклональной гаммапатией.
 - Имеет семейный амилоидоз в анамнезе и сопутствующую моноклональную гаммопатию.

или

- Если субъект соответствует любому из вышеперечисленных 3 условий и имеет эхокардиографические признаки амилоидоза, подтвержденного биопсией амилоидоза с моноклональной гаммапатией, и нет ткани для масс-спектрометрии или иммуноэлектронной микроскопии, у субъекта должно быть секвенирование генов, соответствующее дикому типу транстиретина (TTR) (например, мутация TTR отсутствует), и должен набрать 0 показатель при сцинтиграфии с технеций-99m-3,3-дифосфоно-1,2 пропанодикарбоновой кислоты (^{99m}Tc DPD; Rapezzi 2011), гидроксиметилendifосфонатом (^{99m}Tc HMDP; Galat 2015) или пирофосфатом (^{99m}Tc PYP; Bokhari 2013).

6. Поражение сердца, определяемое следующим.

- Ранее задокументированные или отмеченные в настоящее время клинические признаки и симптомы, подтверждающие диагноз сердечной недостаточности в условиях подтвержденного диагноза AL-амилоидоза в отсутствие альтернативного объяснения сердечной недостаточности.

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

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

- NT-proBNP составляет 1800 пг/мл или более и
- Тропонин-T составляет более 0,03 нг/мл, и
- dFLC составляют 18 мг/дл или более.

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

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

- Абсолютное количество нейтрофилов (ANC) составляет $1,5 \times 10^9/\text{л}$ или более.
- Количество тромбоцитов составляет $75 \times 10^9/\text{л}$ или более.
- Гемоглобин составляет 9,0 г/дл или более.
- Общий билирубин в 2 раза или менее выше верхней границы нормы ($\times \text{ULN}$).

- Аспартатаминотрансфераза (AST)/сывороточная глутаминооксалоуксусная трансаминаза (SGOT) составляет 3 или менее $\times \text{ULN}$.

- Аланинаминотрансфераза (ALT)/сывороточная глутамин-пирувинотрансфераза (SGPT) составляет 3 или менее×ULN
 - Щелочная фосфатаза (ALP) составляет 5 или менее×ULN (за исключением субъектов с гепатомегалией и изоферментами, специфичными для печени, а не костей).
 - Расчетная скорость клубочковой фильтрации (eGFR) составляет 30 мл/мин/1,73 м² или более, рассчитанная по уравнению Сотрудничества в области эпидемиологии хронических заболеваний почек (CKD-EPI)
10. Систолическое артериальное давление в положении сидя составляет 90-180 мм рт. ст.
11. Дистанция, пройденная во время каждого скрининга 6MWT, составляет 30 метров или более и 550 метров или менее.
12. Женщины детородного возраста (WOCBP) должны иметь два отрицательных теста на беременность во время скрининга, второй - в течение 24 часов до первого введения исследуемого препарата, и должны согласиться использовать высокоэффективную утвержденную врачом контрацепцию с момента скрининга до 90 дней после последнего введения исследуемого препарата.
13. Субъекты мужского пола должны быть хирургически стерильными или должны согласиться использовать высокоэффективную утвержденную врачом контрацепцию с момента скрининга до 90 дней после последнего введения исследуемого лекарственного вещества.
14. Способность понимать и готовность подписать форму информированного согласия до начала любых процедур исследования.

Критерии исключения (субъекты не должны соответствовать ни одному из следующих критериев).

1. Амилоидоз не является AL-видом амилоидоза
2. NT-proBNP составляет более 8500 пг/мл.
3. Соответствует определению множественной миеломы Международной рабочей группе по изучению миеломы (IMWG).

*Обратите внимание, что субъекты, которые соответствуют определению IMWG симптоматической множественной миеломы с признаками и/или симптомами, связанными только с ассоциированным амилоидозом, потенциально подходят после одобрения спонсором.

4. Субъект имеет право и планирует пройти ASCT или трансплантацию органа во время исследования.

5. Симптоматическая ортостатическая гипотензия, которая, по медицинскому мнению исследователя, может повлиять на способность субъекта безопасно получать лечение или проходить обследования в рамках исследования.

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

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

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

- AV-блокада первой степени.
- AV-блокада второй степени типа 1 (тип 1 Мобица/тип Венкебаха).
- Блокада правой или левой ножки пучка Гиса
- Фибрилляция предсердий с контролируемой частотой желудочков (неконтролируемая частота желудочков [более 110 ударов в минуту] не допускается [определяется в среднем тремя ударами в отведении II или тремя репрезентативными ударами, если отведение II не является репрезентативным для общей EKG]).

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

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

11. Предшествующее лечение гемопозитическими факторами роста, переливание крови или продуктов крови в течение 1 недели с 1-го дня 1-го месяца.

12. Предшествующая радиотерапия в течение 4 недель с 1-го дня 1-го месяца.

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

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

- Базально-клеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома или рак шейки матки in situ, которые лечили надлежащим образом.
- Рак I стадии, который лечили надлежащим образом от которого субъект в настоящее время находится в ремиссии и находился в ремиссии в течение 2 лет.

- Рак предстательной железы низкого риска с оценкой по шкале Глисона менее 7 и простат-специфическим антигеном менее 10 мг/мл.
- Любой другой рак, от которого субъект находился в ремиссии от в течение 2 лет или более.

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

16. Известная или имевшая место в анамнезе неконтролируемая, активная инфекция ВИЧ (вирус иммунодефицита человека), гепатита В или гепатита С.

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

18. Лечение другим исследуемым препаратом в течение 30 дней с 1-го дня 1-го месяца.

19. Беременные или кормящие женщины.

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

21. Субъект находится на законном попечении.

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

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

Исследуемое лекарственное средство: исследуемое лекарственное средство состоит из биртамимаба (24 мг/кг) или плацебо. Активное исследуемое лекарственное средство, биртамимаб, поставляется в виде стерильной одноразовой лиофилизированной лекарственной форме во флаконе объемом 20/25 мл, содержащем 500 мг/флакон биртамимаба. Каждый флакон будет восстановлен 9,6 мл стерильной воды для инъекций до концентрации 50 мг/мл, что приводит к получению забуференного, изотонического раствора без консервантов. Биртамимаб будет получен в мешке для внутривенного

введения объемом 250 мл с 0,9% физиологическим раствором. Субъектам, рандомизированным в группу плацебо, будет вводиться внутривенная инфузия 250 мл 0,9% физиологического раствора. Все субъекты получают приливы объемом приблизительно 30 мл. Исследуемое лекарственное вещество будет вводиться один раз каждые 28 дней в виде начальной 120 (± 10)-минутной внутривенной инфузии, включая приливы. Если субъект переносит первоначальную инфузию, последующие инфузии можно вводить в течение 60 (± 10) минут. Продолжительность инфузии может быть увеличена в течение более длительного периода времени при наличии клинических показаний. Требуется минимум 21 день между дозами.

Премедикация: все субъекты будут проходить премедикацию для каждой дозы исследуемого препарата 25 мг дифенгидрамина (или эквивалентной дозы антигистаминного препарата H1) и 650 мг ацетаминофена (или эквивалентной дозы парацетамола) в течение 30-90 минут до введения исследуемого препарата.

Стандартное лечение химиотерапией: все субъекты будут получать сопутствующее стандартное лечение химиотерапией, которая должна включать бортезомиб, вводимый подкожно еженедельно для начального режима химиотерапии первой линии. Последующие режимы химиотерапии могут быть назначены в соответствии со стандартом лечения по усмотрению исследователя. Необходима противовирусная профилактика.

Применение даратумумаба в исследовании не допускается.

Статистические аспекты

Популяции, входящие в объем анализа. Популяция пациентов, которым назначено лечение (ITT), и популяция оценки безопасности будут включать всех рандомизированных пациентов с AL-амилоидозом IV стадии по Мейо, которые получают любое количество исследуемого препарата (биртамимаб или плацебо). Популяция ITT будет основной популяцией, используемой для анализа эффективности. Популяция оценки безопасности будет основной популяцией, используемой для анализа безопасности.

Анализ эффективности. Первичная конечная точка является временем до смертности от всех причин. Для смертности от всех причин включены все случаи смерти, произошедшие после первой инфузии исследуемого препарата (т.е. день исследования 1) до последнего визита последнего субъекта исследования. Распределение времени до смертности от всех причин будет обобщено с использованием метода Каплана-Мейера. С

помощью проверки по логранговому критерию биртамимаб и плацебо-контроль будут сравниваться на уровне значимости 0,0984.

Вторичные анализы эффективности - если первичный анализ является статистически значимым (p менее 0,0984) в пользу биртамимаба, следующие ключевые вторичные конечные точки будут проанализированы с использованием процедуры тестирования с фиксированной последовательностью в порядке, указанном ниже, для контроля общего уровня значимости:

- Изменение оценки PCS в исследовании SF-36v2 по сравнению с исходным уровнем до 9 месяца

- Изменение от исходного уровня до 9 месяца на дистанцию 6MWT (метры)

Изменение показателя SF-36v2 PCS по сравнению с исходным уровнем на 9 месяце будет проанализировано с использованием модели смешанного эффекта на основе ограниченного максимального правдоподобия (REML) для модели повторных измерений (MMRM), включая фиксированные эффекты для группы лечения, категориальную временную точку и взаимодействие группы лечения $\times$ временную точку, а также с исходным значением, включенным в качестве коварианта. Будет использоваться неструктурированная ковариантная модель.

Изменение дистанции 6MWT (метров) от исходного уровня на 9 месяце будет проанализировано с использованием модели MMRM на основе REML, включая фиксированные эффекты для рандомизационной стратификации (менее 300 метров по сравнению с 300 метрами или более) и группы лечения, категориальной временной точки и взаимодействия между группой лечения и временной точкой, а также с исходным значением, включенным в качестве коварианта.

Пример 8. Смертность по классам NYHA

Приведенный ниже анализ был проведен, потому что даратумумаб не рекомендуется в соответствии с инструкцией для пациентов с AL-амилоидозом класса 3b и 4 по NYHA или для пациентов со стадией 3b по Мейо. Таблица 9 ограничена пациентами стадии IV по Мейо, а таблица 10 включает всех пациентов. Лечение пациентов биртамимабом, по-видимому, снижает смертность через 9 месяцев у пациентов 3+ класса по NYHA. Этот результат, по-видимому, более выражен у пациентов IV стадии по Мейо и 3 класса по NYHA. Например, 3 смерти из 8 пациентов, принимавших биртамимаб, и 9 смертей из 11 пациентов, принимавших PBO (плацебо).

Таблица 9.

VITAL IV стадии по Мейо 9 месяцев Класс N по NYHA (%)	Биртамимаб N = 38	Контроль N=39	Итого N = 77
I = нет симптомов и ограничений в обычной физической активности	2 (5,3%) Нет смертей	3 (7,7%) 1 смерть	5 (6,5%) 1 смерть
II = Легкие симптомы и небольшое ограничение во время обычной деятельности	24 (63,2%) ¹ 6 смертей (25%) ²	23 (59,0%) 10 смертей (43,5%)	47 (61,0%) 16 смертей (34%)
III = заметное ограничение активности из-за симптомов; комфортно только в состоянии покоя	8 (21,1%) 3 смерти (37,5%)	11 (28,2%) 9 смертей (81,8%)	19 (24,7%) 12 смертей (63,2%)
Отсутствует или неизвестно	4 (10,5%) 1 смерть	2 (5,1%) Нет смертей	6 (7,8%) 1 смерть

Процент от общего числа пациентов, принимающих биртамимаб или контрольную группу ²Процент пациентов, принимающих биртамимаб или контрольную группу, по классу NYHA

Таблица 10.

VITAL 9 месяцев Класс N по NYHA (%)	Биртамимаб N = 130	Контроль N = 130	Итого N = 260
I/II	101 (77,7%) ¹ 19 смертей (18,8%) ²	106 (81,5%) 27 смертей (25,5%)	207 (79,6%) 46 смертей (22,2%)
III/IV	20 (15,4%) 7 смертей (35%)	22 (16,9%) 9 смертей (40,9%)	42 (16,2%) 16 смертей (38,1%)
Отсутствует/неизвестно	9 (6,9%) 3 смерти	2 (1,5%) Нет смертей	11 (4,2%) 3 смерти

¹Процент от общего числа пациентов, принимающих биртамимаб или контрольную группу ²Процент пациентов, принимающих биртамимаб или контрольную группу, по классу NYHA

ДРУГИЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Необходимо понимать, что хотя изобретение было раскрыто в сочетании с его подробным описанием, вышеизложенное описание предназначено для иллюстрации, но не для ограничения объема изобретения, который определяется объемом прилагаемой формулы изобретения. Другие аспекты, преимущества и модификации находятся в пределах объема следующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения пациента, имеющего AL-амилоидоз, включающий:

а) определение:

(i) стадии AL-амилоидоза по Мейо у пациента, или

(ii) дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (6MWD) и фракции выброса (EF)

пациента или

(iii) стадии по Мейо и EF пациента, и

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

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

(ii) имеет 6MWD 30 метров или более и 550 метров или менее; или

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

или

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

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

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

(b) введение эффективной дозы антитела, где пациент ранее не получал или не получает одновременно даратумумаб.

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

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

4. Способ по п. 1, где пациент имеет 6MWD 30 метров или более и 550 метров или менее.

5. Способ по п. 2, где пациент имеет EF более 50%.

6. Способ по п. 5, где пациент имеет 6MWD 150 метров или более.

7. Способ по п. 2, где пациент имеет 6MWD 30 метров или более и 550 метров или менее.

8. Способ лечения пациента имеющего AL-амилоидоз, включающий введение эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4

(регистрационный номер ATCC РТА-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC РТА-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с 11-1F4 (регистрационный номер ATCC РТА-105), где пациент имеет (a) AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, (b) дистанцию 6-минутной ходьбы (6MWD) 30 метров или более и 550 метров или менее, (c) 6MWD 150 метров или более и EF более 50%, (d) IV стадию по Мейо и EF более 50%, (e) IV стадию по Мейо и 6MWD 30 метров или более и 550 метров или менее, или (f) IV стадию по Мейо и 6MWD 150 метров или более и EF более 50% и (g) пациент ранее не получал или не получает одновременно даратумаб.

9. Способ по п. 8, где пациент страдает AL-амилоидозом IV стадии по Мейо.

10. Способ по п. 8, где пациент имеет 6MWD 150 метров или более и EF более 50%.

11. Способ по п. 9, где пациент имеет 6MWD 150 метров или более и EF более 50%.

12. Способ по п. 9, где пациент имеет EF более 50%.

13. Способ лечения пациента, имеющего AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеющего класс III по NYHA (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация) или класс IV по NYHA, включающий введение пациенту терапевтически эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида A человека или легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC РТА-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC РТА-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер ATCC РТА-105), где пациент ранее не получал или не получает одновременно даратумумаб.

14. Способ по п. 13, где класс по NYHA пациента снижается по меньшей мере на два класса.

15. Способ по любому из пп. 13 или 14, где класс по NYHA пациента оценивают через девять или более месяцев после лечения.

16. Способ снижения риска смертности пациента, имеющего AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и имеющего класс III по NYHA или класс IV по NYHA, включающий введение пациенту терапевтически эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида A человека или легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC РТА-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC РТА-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством

11-1F4 (регистрационный номер ATCC РТА-105), где пациент ранее не получал или не получает одновременно даратумумаб.

17. Способ по п. 16, где риск смертности представляет собой смертность от всех причин.

18. Способ по п. 16, где риск смертности представляет собой смертность от поражений сердца.

19. Способ по любому из пп. 16-18, где риск смертности оценивают через девять или более месяцев после лечения.

20. Способ по любому из пп. 16-19, где риск смертности снижается по меньшей мере на 15% по сравнению с риском смертности в контрольной популяции.

21. Способ снижения риска госпитализации пациента, имеющего AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, включающий введение пациенту терапевтически эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC РТА-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC РТА-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер ATCC РТА-105), где пациент ранее не получал или не получает одновременно даратумумаб.

22. Способ по п. 21, где риск госпитализации у пациента снижается по меньшей мере на 20% по сравнению с риском госпитализации в контрольной популяции.

23. Способ увеличения количества дней жизни вне больницы (ДАОН) пациента, имеющего амилоидоз IV стадии по Мейо, включающий введение пациенту терапевтически эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC РТА-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC РТА-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер ATCC РТА-105), где пациент ранее не получал или не получает одновременно даратумумаб.

24. Способ по п. 23, где количество ДАОН увеличивается по меньшей мере на 20 дней после одного месяца лечения по сравнению с контрольной популяцией.

25. Способ по п. 23 или 24, где количество ДАОН увеличивается по меньшей мере на 100 дней после шести месяцев лечения по сравнению с количеством ДАОН в контрольной популяции.

26. Способ по любому из пп. 23-25, где количество DAOH увеличивается по меньшей мере на 300 после двенадцати месяцев лечения по сравнению с DAOH в контрольной популяции.

27. Способ по любому из пп. 23-26, где количество DAOH увеличивается по меньшей мере на 600 после 24 месяцев лечения по сравнению с количеством DAOH в контрольной популяции.

28. Способ по любому из пп. 23-27, где количество DAOH увеличивается по меньшей мере на 900 после 48 месяцев лечения по сравнению с количеством DAOH в контрольной популяции.

29. Способ снижения NTproBNP (N-концевой прогормон мозгового натрийуретического пептида) у пациента, имеющего AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, включающий введение пациенту терапевтически эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида A человека или легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), где пациент ранее не получал или не получает одновременно даратумумаб.

30. Способ по п. 29, где NTproBNP снижается по меньшей мере на 31% от исходного уровня после 3 месяцев лечения.

31. Способ по п. 29 или 30, где NTproBNP снижается по меньшей мере на 45% от исходного уровня после 3 месяцев лечения.

32. Способ по любому из пп. 25-31, где NTproBNP снижается по меньшей мере на 60% от исходного уровня после 3 месяцев лечения.

33. Способ по любому из пп. 29-32, где NTproBNP снижается по меньшей мере на 60% от исходного уровня до надира, составляющего более 400 пг/мл после 3 месяцев лечения.

34. Способ по любому из пп. 29-33, где NTproBNP снижается до надира, составляющего менее 400 пг/мл после 3 месяцев лечения.

35. Способ по любому из пп. 29-34, где NTproBNP снижается по меньшей мере на 45% от исходного уровня после 6 месяцев лечения.

36. Способ по любому из пп. 29-35, где NTproBNP снижается по меньшей мере на 60% от исходного уровня после 6 месяцев лечения.

37. Способ по любому из пп. 29-36, где NTproBNP снижается по меньшей мере на 60% от исходного уровня до надира, составляющего более 400 пг/мл после 6 месяцев лечения.

38. Способ по любому из пп. 29-37, где NTproBNP снижается до надира, составляющего менее 400 пг/мл после 3 месяцев лечения.

39. Способ улучшения степени сердечного ответа у пациента, имеющего AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, включающий введение терапевтически эффективного количества антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), где пациент ранее не получал или не получает одновременно даратумаб.

40. Способ по п. 39, где степень ответа сердечного ответа увеличивается по меньшей мере на 30% после 6 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем.

41. Способ по любому из пп. 39-40, где степень сердечного ответа увеличивается по меньшей мере на 50% после 12 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем.

42. Способ по любому из пп. 39-41, где степень сердечного ответа увеличивается по меньшей мере на 75% после 12 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем.

43. Способ улучшения теста 6-минутной ходьбы (6MWT) у пациента, имеющего AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, включающий введение терапевтически эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), где пациент ранее не получал или не получает одновременно даратумаб.

44. Способ по п. 43, где достигаемый 6MWT составляет по меньшей мере 300 метров.

45. Способ по п. 43 или 44, где достигаемый 6MWT составляет по меньшей мере 300 метров после лечения в течение 12 месяцев.

46. Способ по любому из пп. 43-45, где 6MWT улучшается по меньшей мере на 33 метра по сравнению с исходным уровнем.

47. Способ по любому из пп. 43-46, где 6MWT улучшается по меньшей мере на 33 метра после 12 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем.

48. Способ по любому из пп. 43-47, где достигаемый 6MWT составляет по меньшей мере 300 метров после лечения в течение 18 месяцев.

49. Способ по любому из пп. 43-47, где 6MWT улучшается по меньшей мере на 33 метра после 18 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем.

50. Способ улучшения показателя Канзасского опросника для пациентов с кардиомиопатией (KCCQ) у пациента, имеющего AL-амилоидоз IV стадии по Мейо, включающий введение терапевтически эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC РТА-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC РТА-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер ATCC РТА-105), где пациент ранее не получал или не получает одновременно даратумумаб.

51. Способ по п. 50, где показатель KCCQ увеличился по меньшей мере на 5 баллов после 3 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем.

52. Способ по п. 50 или 51, где показатель KCCQ увеличился по меньшей мере на 10 баллов после 3 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем.

53. Способ по любому из пп. 50-52, где показатель KCCQ увеличился по меньшей мере на 15 баллов после 3 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем.

54. Способ по любому из пп. 50-53, где показатель KCCQ улучшается по меньшей мере на 20 баллов после 3 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем.

55. Способ по любому из пп. 50-54, где показатель KCCQ увеличился по меньшей мере на 5 баллов после 12 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем.

56. Способ по любому из пп. 50-55, где показатель KCCQ улучшается по меньшей мере на 10 баллов после 12 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем.

57. Способ по любому из пп. 50-56, где показатель KCCQ увеличился по меньшей мере на 15 баллов после 12 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем.

58. Способ по любому из пп. 50-57, где показатель KCCQ улучшается по меньшей мере на 20 баллов после 12 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем.

59. Способ увеличения выживаемости пациента без прогрессирования поражения основных органов у пациента, имеющего AL-амилоидоз с классом IV по Мейо, включающий введение пациенту терапевтически эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с количеством 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), где пациент ранее не получал или не получает одновременно даратумумаб.

60. Способ по п. 59, где NTproBNP снижается по меньшей мере на 31% от исходного уровня после 3 месяцев лечения.

61. Способ по п. 59 или 60, где NTproBNP снижается по меньшей мере на 45% от исходного уровня после 3 месяцев лечения.

62. Способ по любому из пп. 59-61, где NTproBNP снижается по меньшей мере на 60% от исходного уровня после 3 месяцев лечения.

63. Способ по любому из пп. 59-62, где NTproBNP снижается по меньшей мере на 60% от исходного уровня до надира, составляющего более 400 пг/мл после 3 месяцев лечения.

64. Способ по любому из пп. 59-63, где NTproBNP снижается до надира, составляющего менее 400 пг/мл после 3 месяцев лечения.

65. Способ по любому из пп. 59-63, где NTproBNP снижается по меньшей мере на 45% от исходного уровня после 6 месяцев лечения.

66. Способ по любому из пп. 59-65, где NTproBNP снижается по меньшей мере на 60% от исходного уровня после 6 месяцев лечения.

67. Способ по любому из пп. 59-66, где NTproBNP снижается по меньшей мере на 60% от исходного уровня до надира, составляющего более 400 пг/мл после 6 месяцев лечения.

68. Способ по любому из пп. 59-67, где NTproBNP снижается до надира, составляющего менее 400 пг/мл после 3 месяцев лечения.

69. Способ по любому из пп. 1-68, где антитело содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую три определяющие комплементарность области 2A4, 7D8 или 11-1F4, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую три определяющие комплементарность области 2A4, 7D8 или 11-1F4, соответственно.

70. Способ по любому из пп. 1-69, где антитело представляет собой гуманизированную версию 2A4.

71. Способ по любому из пп. 1-70, где антитело представляет собой гуманизированную или химерную версию 11-1F4.

72. Способ по любому из пп. 1-71, где антитело содержит переменную область легкой цепи, содержащую три определяющие комплементарность области, представленные в SEQ ID NO: 3, 4 и 5, или SEQ ID NO: 16, 17 и 18, и переменную область тяжелой цепи, содержащую три определяющие комплементарность области, представленные в SEQ ID NO: 6, 7 и 8, или SEQ ID NO: 19, 20 и 21.

73. Способ по любому из пп. 1-72, где переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную как SEQ ID NO: 1 или 14.

74. Способ по любому из пп. 1-72, где переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 2 или 15.

75. Способ по любому из пп. 1-74, где переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1 или 14, и переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 2 или 15.

76. Способ по любому из пп. 1-75, где антитело содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 10, и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 11, 12 или 13.

77. Способ по любому из пп. 1-76, где антитело содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 10, и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 12.

78. Способ по любому из пп. 1-77, где антитело представляет собой бирамидин.

79. Способ по любому из пп. 1-78, где у пациента впервые диагностирован AL-амилоидоз и лечение от него не проводили.

80. Способ по любому из пп. 1-72, где пациент ранее получал или одновременно получает лечение мелфаланом, преднизолоном, дексаметазоном, бортезомибом, циклофосфамидом, леналидомидом, доксорубицином, доксициклином, аутологичной трансплантацией или их комбинацией.

81. Способ по любому из пп. 2, 5, 9 или 11, включающий введение пациенту с IV стадией по Мейо эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC РТА-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC РТА-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с 11-1F4 (регистрационный номер ATCC РТА-105), и пациент ранее не получал или одновременно не получает даратумумаб, тем самым снижая риск смертности пациента по меньшей мере приблизительно на 35%.

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

а) определение того, что пациент имеет дистанцию 6-минутной ходьбы (6MWD) 30 метров или более и 550 метров или менее или 6MWD 150 метров или более и фракцию выброса (EF) более 50%;

б) отбор пациента для лечения антителом, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или легкой цепи каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC РТА-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC РТА-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с 11-1F4 (номер доступа ATCC РТА-105) и

с) введение эффективной дозы антитела, где пациент ранее не получал или не получает одновременно даратумумаб.

83. Способ лечения пациента с AL-амилоидозом, имеющего продемонстрированную дистанцию 6-минутной ходьбы (6MWD) 30 метров или более и 550 метров или менее, или 6MWD 150 метров или более, и фракцию выброса (EF) более 50%, включающий введение пациенту эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC РТА-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC РТА-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с 11-1F4 (регистрационный номер ATCC РТА-105), где пациент ранее не получал или не получает одновременно даратумумаб.

84. Способ снижения риска смертности у пациента с AL-амилоидозом по меньшей мере на 45%, включающий введение пациенту эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида А человека или легкой цепью каппа или лямбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC РТА-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC РТА-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с 11-1F4 (регистрационный номер ATCC РТА-105), где пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и/или имеет продемонстрированную

дистанцию 6-минутной ходьбы (6MWD) 30 метров или более и 550 метров или менее, или 6MWD 150 метров или более, и фракцию выброса (EF) более 50%, или пациент имеет AL-амилоидоз IV стадии по Мейо и EF более 50%, где пациент ранее не получал или не получает одновременно даратумаб.

85. Способ по п. 84, где риск смертности представляет собой смертность от всех причин.

86. Способ по п. 85, где риск смертности от всех причин снижается по меньшей мере приблизительно на 48,9%.

87. Способ по п. 85, где риск смертности от всех причин снижается по меньшей мере приблизительно на 50%.

88. Способ по п. 85, где риск смертности от всех причин снижается по меньшей мере приблизительно на 50,2%.

89. Способ по п. 85, где риск смертности от всех причин снижается по меньшей мере приблизительно на 60%.

90. Способ по п. 85, где риск смертности от всех причин снижается по меньшей мере приблизительно на 70%.

91. Способ по п. 85, где риск смертности от всех причин снижается по меньшей мере приблизительно на 79,9%.

92. Способ по п. 85, где риск смертности от всех причин снижается по меньшей мере приблизительно на 81,5%.

93. Способ по п. 84, где риск смертности представляет собой смертность от поражений сердца.

94. Способ по п. 93, где риск смертности от поражений сердца снижается по меньшей мере приблизительно на 75%.

95. Способ по п. 94, где риск смертности от поражений сердца снижается по меньшей мере приблизительно на 62,2%.

96. Способ по любому из пп. 81-95, где антитело представляет собой биртамимаб.

97. Способ по любому из пп. 1-96, где у пациента наблюдается улучшение по краткому опроснику из 36 вопросов по оценке показателя физического компонента (SF-36 PCS) или SF-36v2 после лечения антителом.

98. Способ по п. 90, где после девяти месяцев лечения изменение показателя пациента SF-36 PCS или SF-36v2 по меньшей мере на 5 баллов выше по сравнению с другим пациентом в тот же момент времени, которому не вводили антитело.

99. Способ по любому из пп. 1-98, где эффективную дозу антитела вводят из фармацевтического состава, содержащего антитело, в концентрации в диапазоне от приблизительно 1 до приблизительно 100 мг/мл.

100. Способ по любому из пп. 1-99, где доза составляет от приблизительно 0,5 до приблизительно 30 мг/кг, и антитело вводят внутривенно или подкожно с частотой от приблизительно еженедельной до приблизительно ежеквартальной.

101. Способ по п. 100, где антитело присутствует в концентрации приблизительно 50 мг/мл.

102. Способ по любому из пп. 99-101, где дозировку вводят внутривенно после переноса количества состава, необходимого для дозирования, из флакона в пакет для внутривенного вливания, содержащий жидкость.

103. Способ по любому из пп. 99-102, где доза составляет приблизительно 24 мг/кг, и антитело вводят внутривенно каждые 28 дней.

104. Способ по любому из пп. 1-103, где продолжительность лечения составляет по меньшей мере 9 месяцев.

105. Способ по п. 104, где продолжительность лечения составляет по меньшей мере 12 месяцев.

106. Способ по любому из пп. 1-105, где продолжительность является эффективной для достижения или поддержания увеличения по меньшей мере приблизительно на 3 балла от исходного уровня по SF-36 PCS или SF-36v2.

107. Способ по любому из пп. 1-106, где антитело представляет собой Fab, Fab', F(ab')₂, F(ab)₂, Dab (доменное антитело), нанотело или Fv.

108. Способ по любому из 1-107, где лечение приводит к относительному снижению госпитализации на 20%.

109. Способ по любому из пп. 1-108, где лечение приводит к снижению NTproBNP на 31-60% по сравнению с исходным уровнем.

110. Способ по любому из пп. 1-109, где лечение приводит к снижению NTproBNP на более 60% от исходного уровня до надира NTproBNP, составляющего более 400 пг/мл.

111. Способ по любому из пп. 1-110, где лечение приводит к надире NTproBNP, составляющего менее 400 пг/мл.

112. Способ по любому из пп. 1-111, где лечение приводит к изменению по меньшей мере на 5-20 баллов по показателю Канзасского опросника для пациентов с кардиомиопатией (KCCQ).

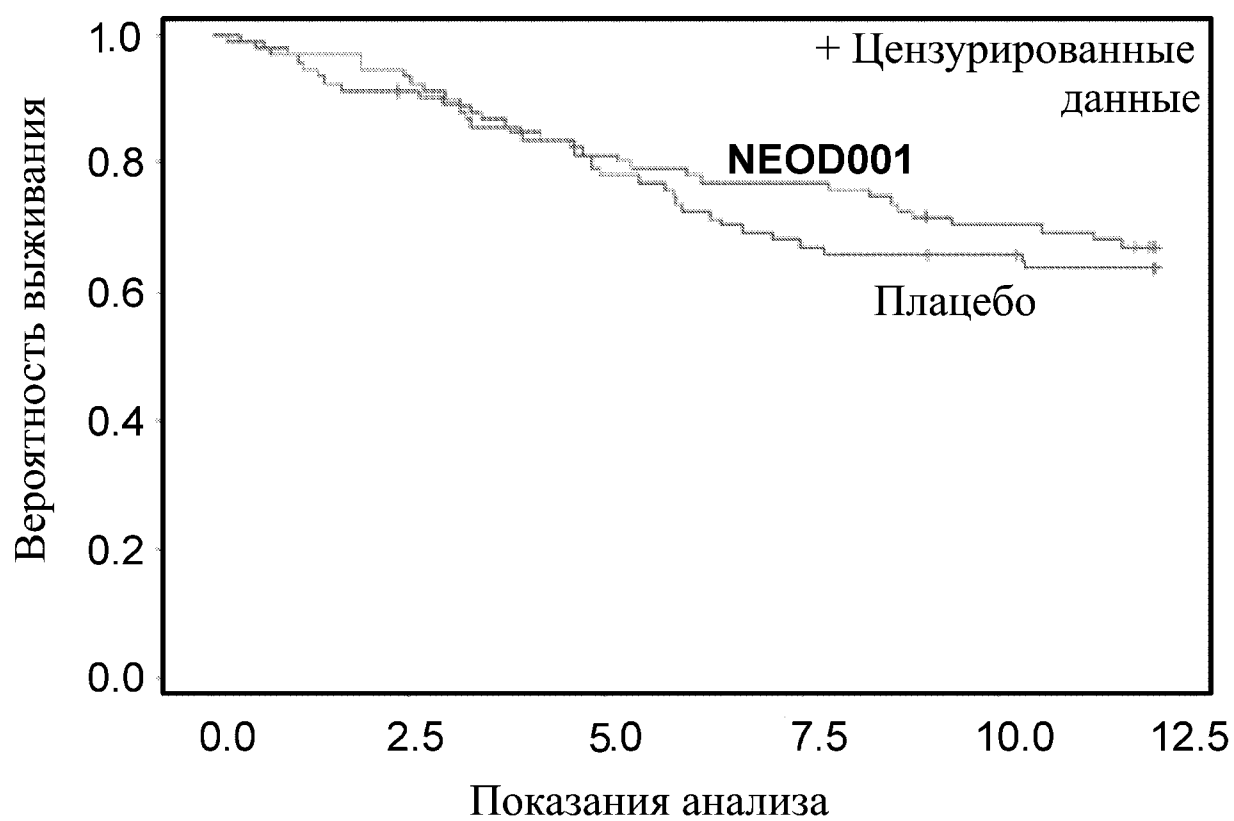
113. Способ по любому из пп. 1-112, где после лечения в течение 12 месяцев достигается улучшение 6MWT по меньшей мере на 33 метра.

114. Способ улучшения дистанции 6-минутной ходьбы (6MWD) у пациента, имеющего AL-амилоидоз, включающий введение пациенту эффективной дозы антитела, которое конкурирует за связывание с пептидом амилоида A человека или легкой цепью каппа или ламбда иммуноглобулина человека с 2A4 (регистрационный номер ATCC PTA-9662) или 7D8 (регистрационный номер ATCC PTA-9468), или конкурирует за связывание с легкой цепью каппа иммуноглобулина с 11-1F4 (регистрационный номер ATCC PTA-105), где пациент ранее не получал или не получает одновременно даратумумаб.

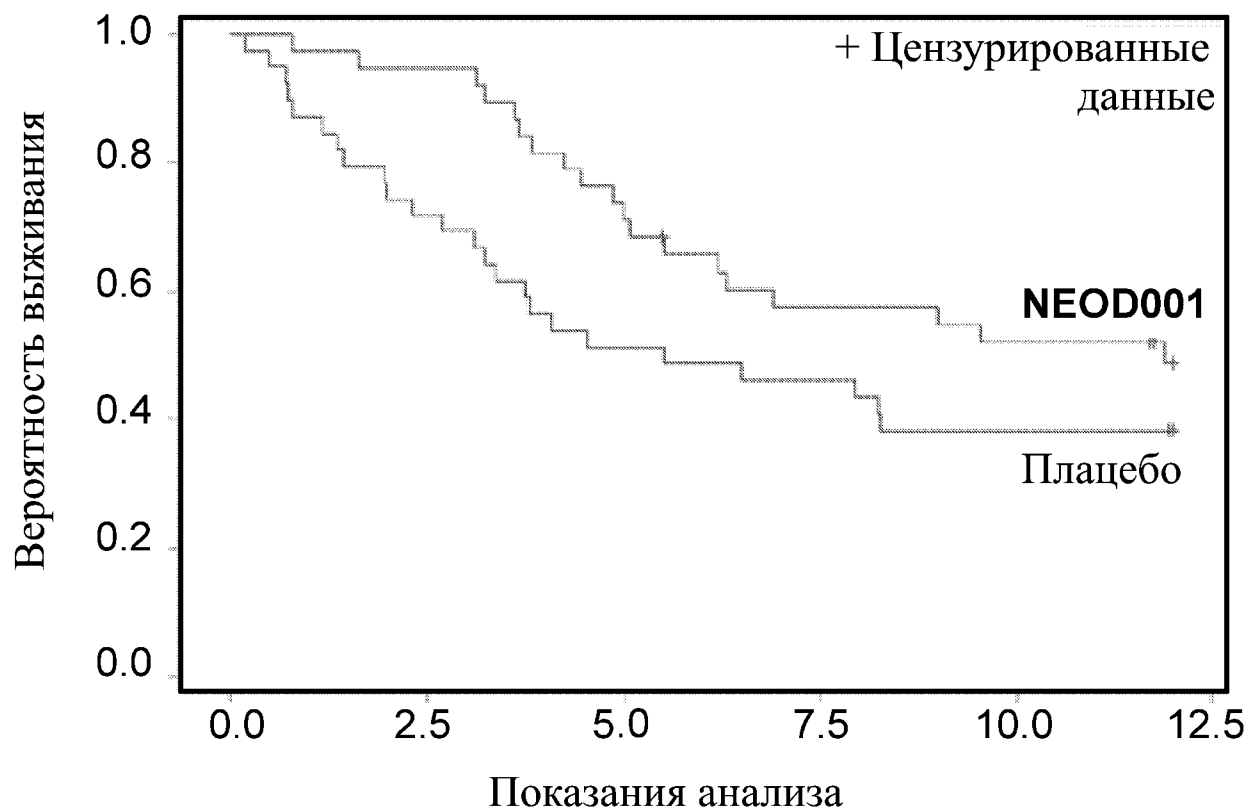
115. Способ по п. 114, где AL-амилоидоз представляет собой AL-амилоидоз IV стадии по Мейо.

116. Способ по п. 114 или 115, где фракция выброса (EF) пациента составляет более 50%.

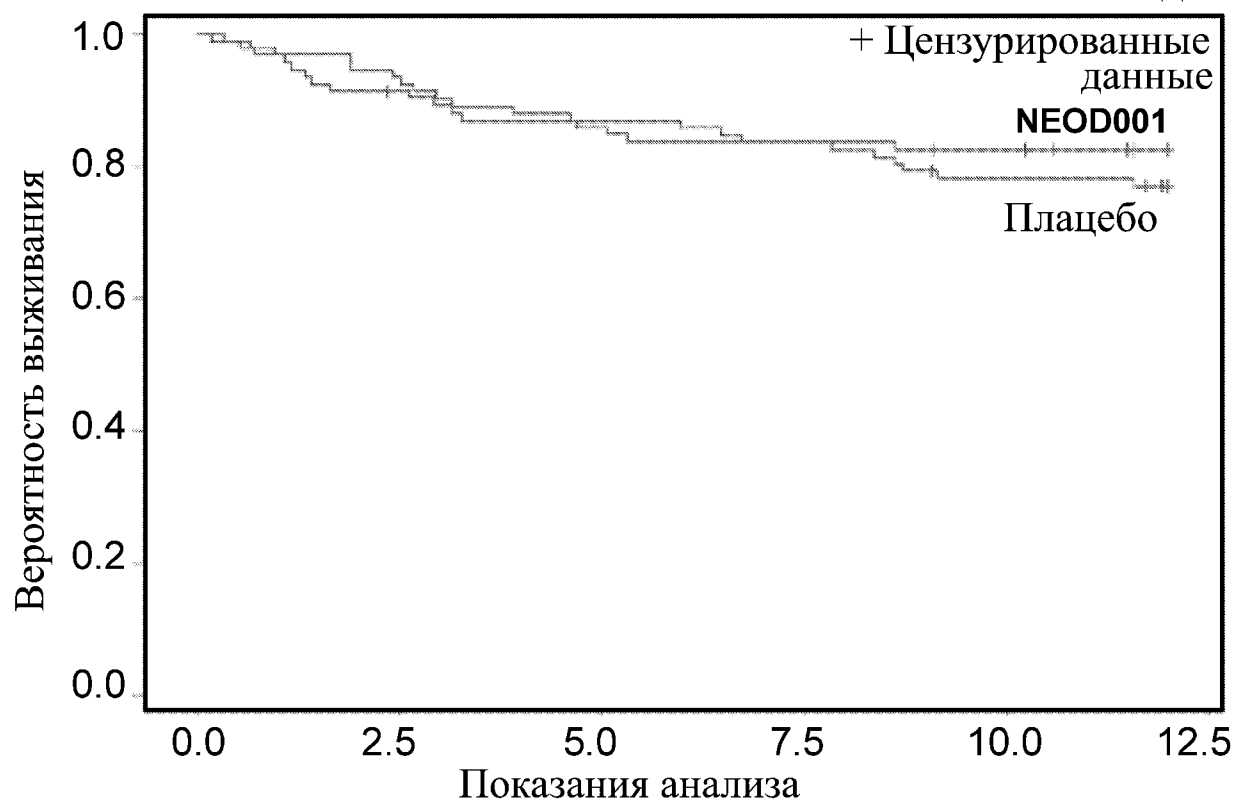
117. Способ по любому из пп. 114-116, где антитело содержит биртамимаб.



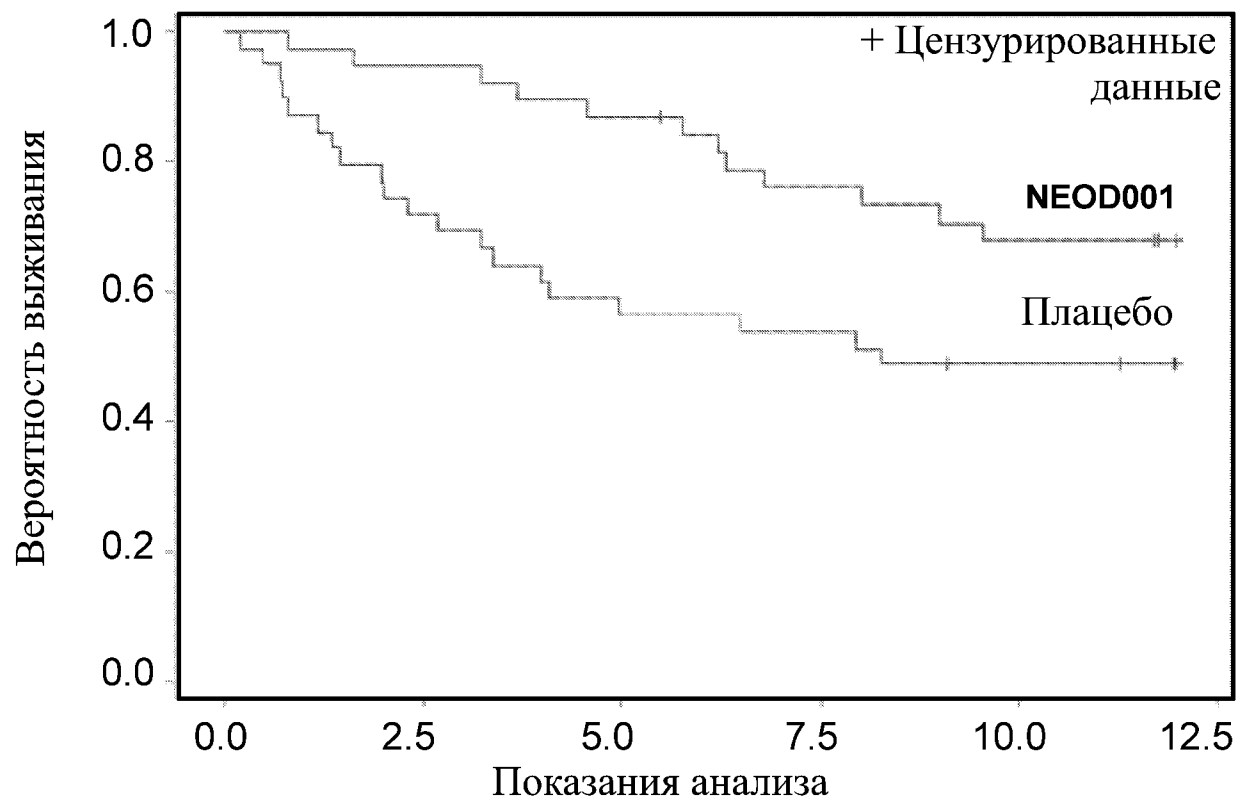
Фиг. 1А



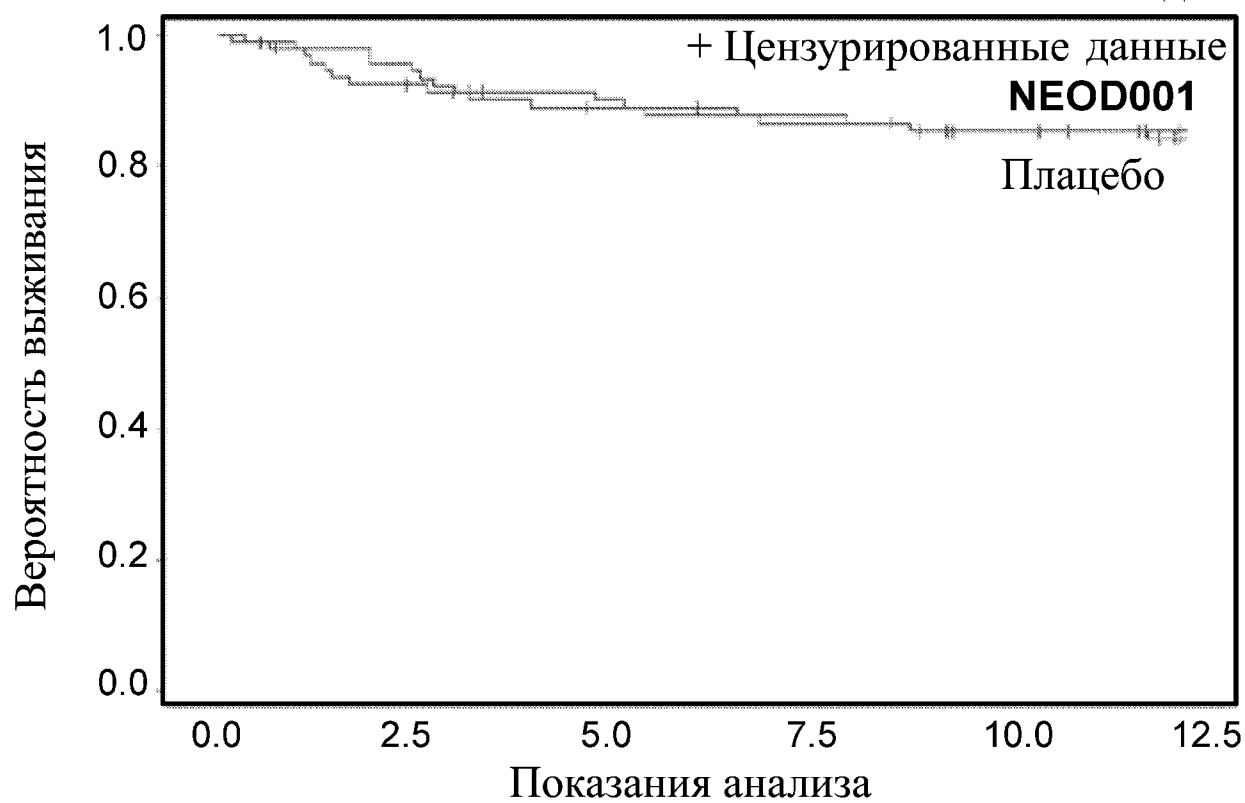
Фиг. 1В



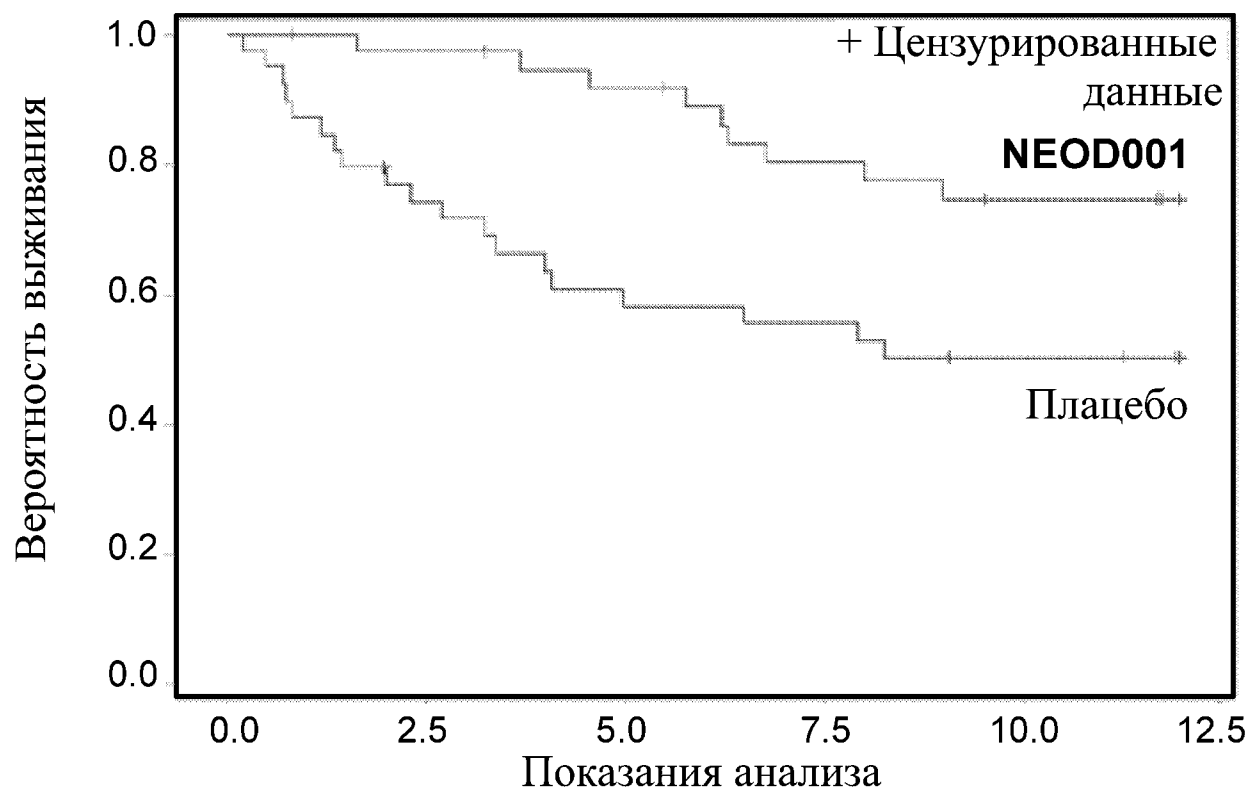
Фиг. 2А



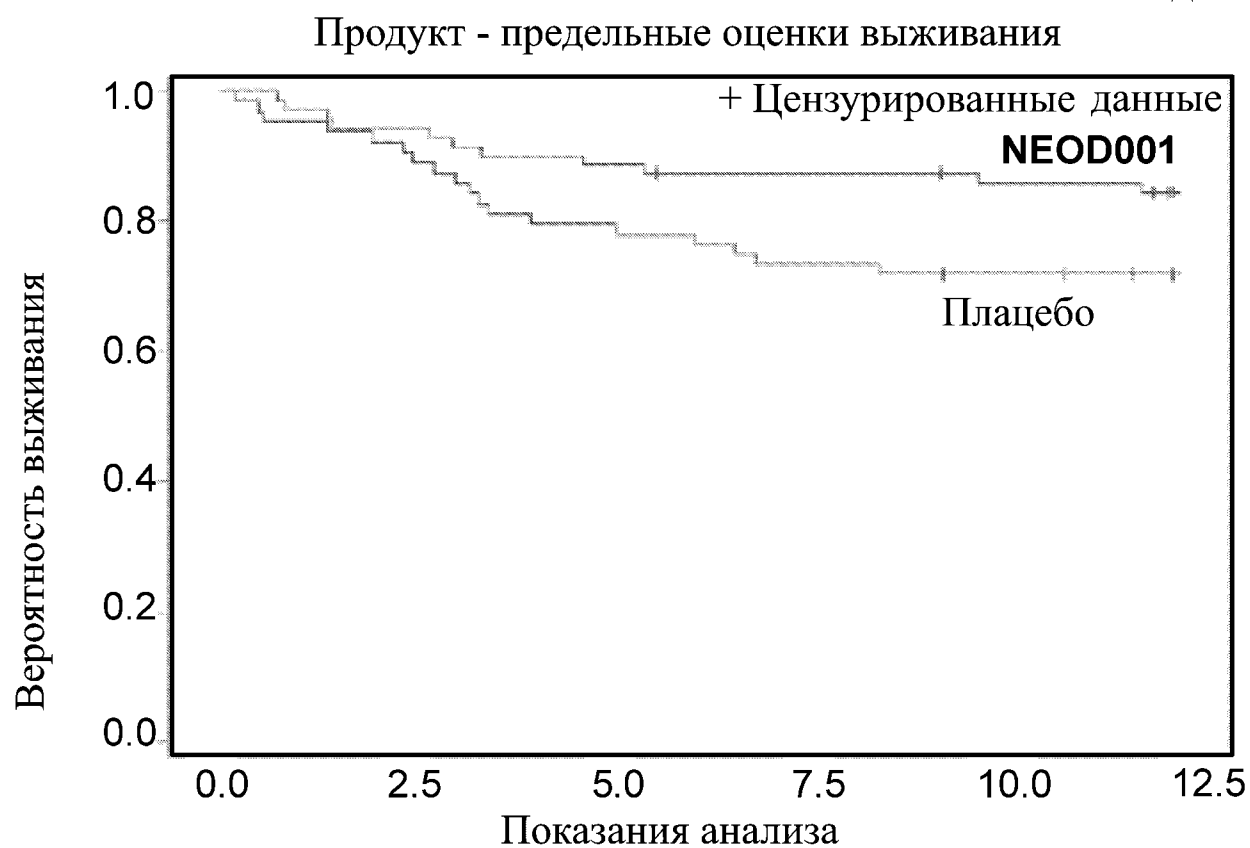
Фиг. 2В



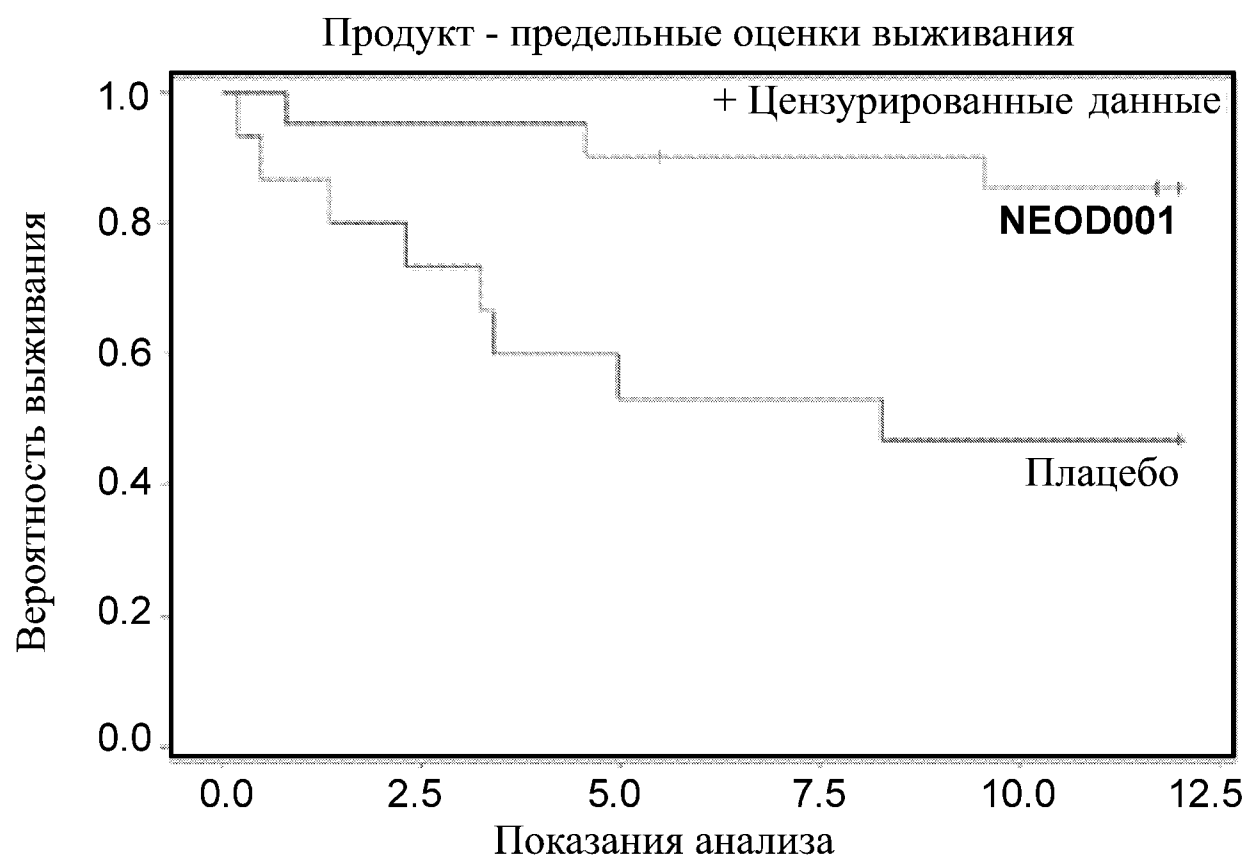
Фиг. 3А



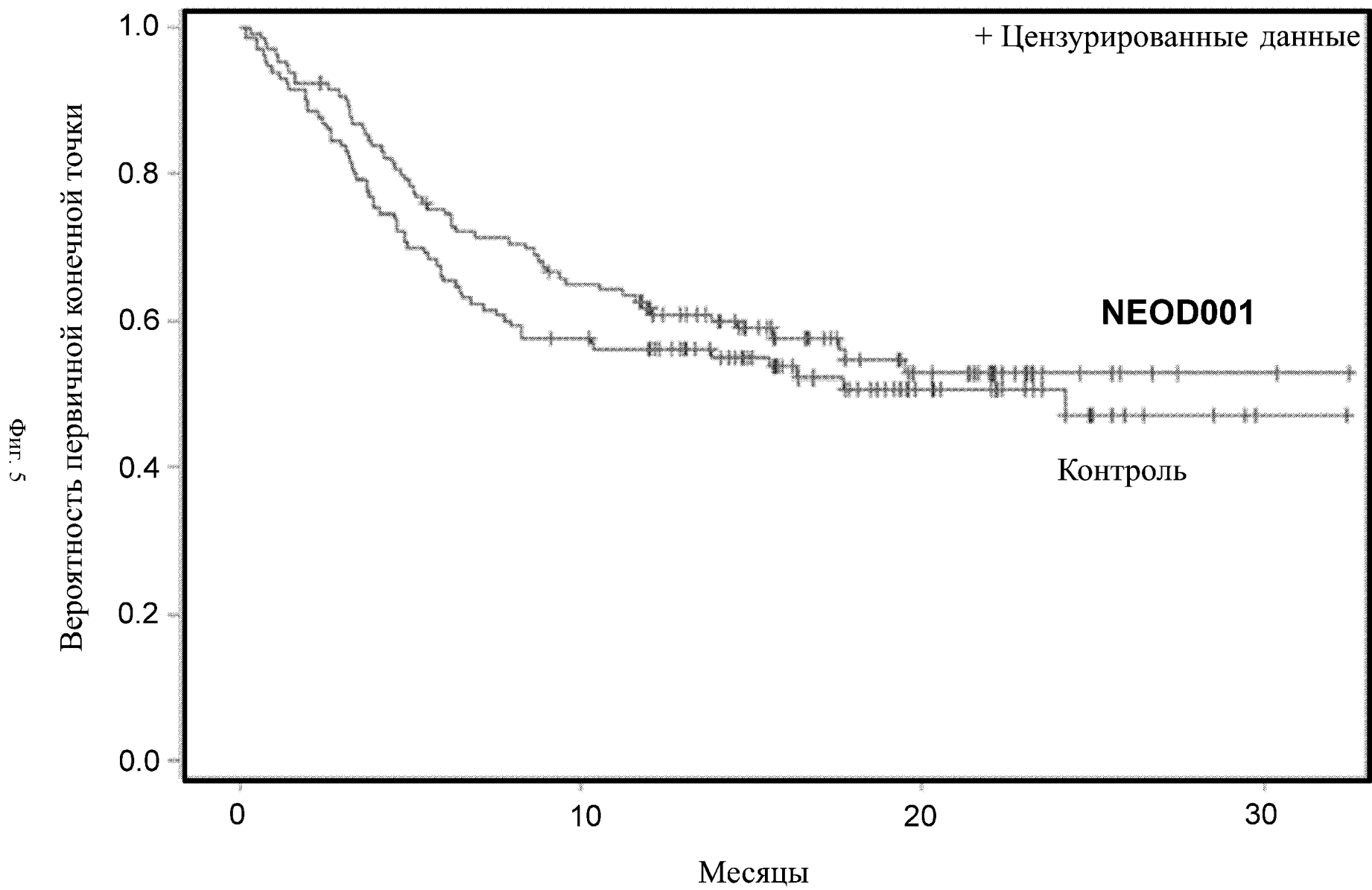
Фиг. 3В

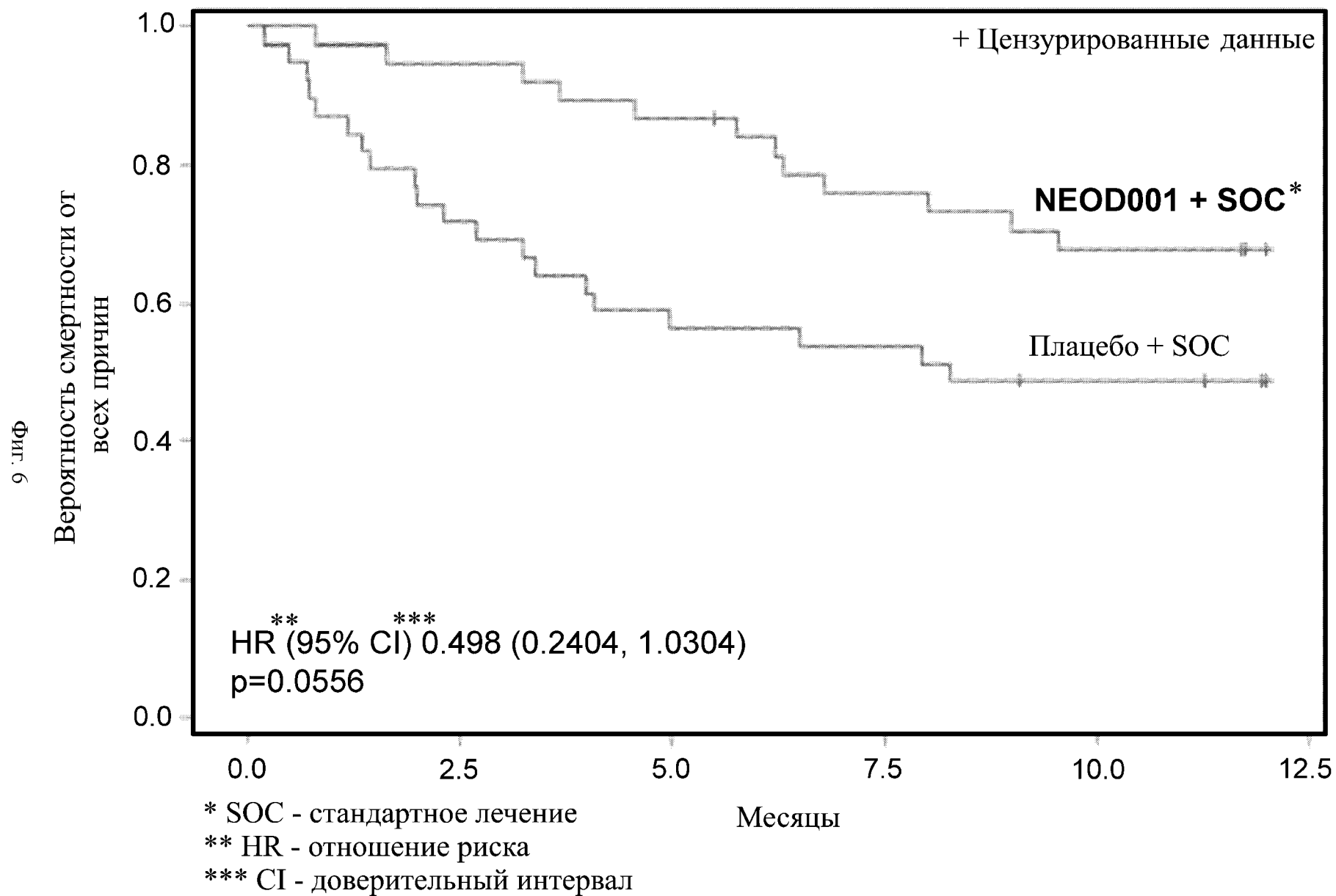


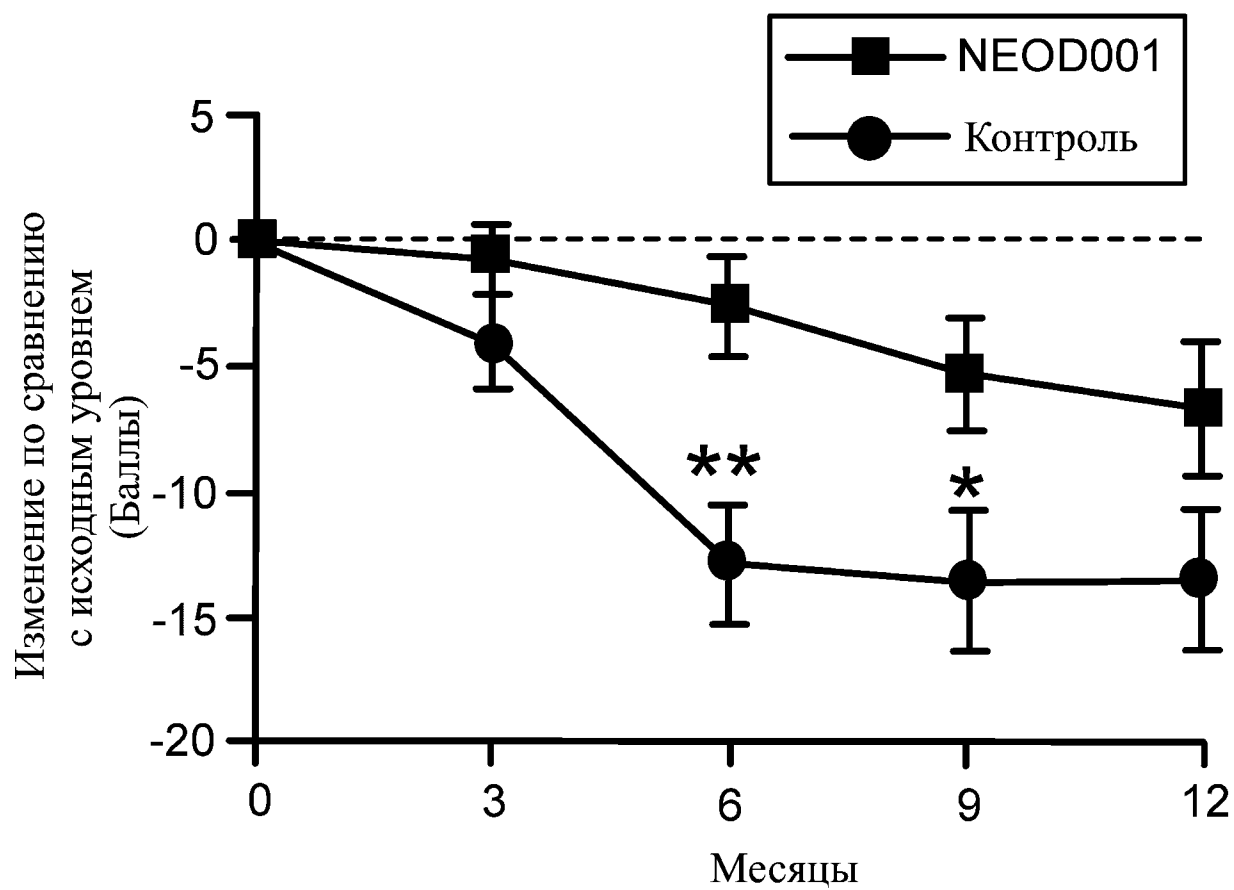
Фиг. 4А



Фиг. 4В







Фиг. 7