



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **114401** (13) **C2**
(51) МПК

C07K 16/28 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 39/44 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2013 14732	(72) Винахідник(и):	Морарію Родіка (FR)
(22) Дата подання заявки:	16.05.2012	(73) Власник(и):	САНОФІ,
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	12.06.2017		54 rue La Boetie, F-75008 Paris, France (FR)
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	11290232.5	(74) Представник:	Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	17.05.2011	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	LOCK ET AL: "192 Poster: Pediatric Preclinical Testing Program (PPTP) evaluation of the anti-CD19-DM4 conjugated antibody SAR3419", EUROPEAN JOURNAL OF CANCER. SUPPLEMENT, PERGAMON, OXFORD, GB, vol. 6, no. 12, 1 October 2008 (2008-10-01), page 61 DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; November 2009 (2009-11), YOUNES ANAS ET AL: "Phase I Multi-Dose Escalation Study of the Anti-CD19 Maytansinoid Immunoconjugate SAR3419 Administered by Intravenous (IV) Infusion Every 3 Weeks to Patients with Relapsed Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL)" WO 2004/103272 A2, 02.12.2004 WO 2011/050180 A1, 28.04.2011
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	EP		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.04.2014, Бюл.№ 7		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	12.06.2017, Бюл.№ 11		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/EP2012/059141, 16.05.2012		

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ІМУНОКОН'ЮГОВАНОГО ІЗ МАЙТАНЗИНОЇДОМ АНТИТІЛА ПРОТИ CD19 ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СИМПТОМІВ В-КЛІТИННИХ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ

(57) Реферат:

Винахід стосується способу лікування симптому CD 19+ В-клітинних злоякісних новоутворень у потребує цього пацієнта, що є людиною, де вказаний спосіб включає стадії, на яких:

а) вводять вказаному пацієнту початкову дозу 55 мг/м² імунокон'югата майтанзиноїду проти CD 19,

б) вводять пацієнту щонайменше 3 подальших дози по 55 мг/м² імунокон'югата майтанзиноїду проти CD19, відокремлених в часі одна від одної одним тижнем, і

с) вводять пацієнту щонайменше 3 подальших дози по 55 мг/м² імунокон'югата майтанзиноїду проти CD19, відокремлених в часі одна від одної двома тижнями,

де вказаний імунокон'югат майтанзиноїду проти CD19 містить антитіло, яке специфічно зв'язується з антигеном CD 19, що містить:

UA 114401 C2

- a) CDR1 важкого ланцюга, що містить SNWMH (SEQ ID NO:4); CDR2 важкого ланцюга, що містить EIDPSDSYTN (SEQ ID NO:5); і CDR3 важкого ланцюга, що містить GSNPYYYAMDY (SEQ ID NO:6); і
- b) CDR1 легкого ланцюга, що містить SASSGVNYMH (SEQ ID NO:1); CDR2 легкого ланцюга, що містить DTSKLAS (SEQ ID NO:2); і CDR3 легкого ланцюга, що містить HQRGSYT (SEQ ID NO:3), де майтанзиноїд являє собою DM4; і де антитіло кон'юговане з DM4 через лінкер N-сукцинімідил-4-(2-піридилдитіо)бутаноат (SPDB).

Даний винахід стосується застосування імунокон'югату майтанзиноїду проти CD19 для лікування симптому В-клітинних злоякісних новоутворень.

Клітинна поверхня молекул, експресованих В-клітинами і їх злоякісними аналогами, являє собою основну мішень імунотерапії.

5 CD19 являє собою ранній антиген диференціювання В-лімфоцитарної лінії, експресований на більшості В-клітин, але не детектований на плазматичних клітинах, стовбурових клітинах або нормальній мієлоїдній лінії.

Таким чином, CD19 експресується на пухлинних клітинах всіх В-клітинних неоплазій (В-клітинна неходжкінська лімфома, гострий лімфобластний лейкоз, хронічний лімфоцитарний лейкоз) за винятком мієломи.

10 В-клітинна неходжкінська лімфома (В-NHL) є п'ятим найбільш поширеним злоякісним новоутворенням в Сполучених Штатах Америки, і частота її виникнення продовжує підвищуватися, особливо у пацієнтів похилого віку. Незважаючи на те, що протягом останнього десятиріччя на пацієнтів із гемобластомами сприятливо вплинула терапевтична оптимізація із використанням загальноприйнятої лікарської терапії, більшість пацієнтів все ще вмирають від свого захворювання, і лікарська терапія залишається високотоксичною. Таким чином, додаткові зусилля відносно розробки нових видів терапії для поліпшення виживаності і якості життя пацієнтів із лімфомою повинні включати стратегії, які конкретно направлені на злоякісні клітини і мають поліпшену безпеку і ефективність.

20 HuB4-DM4 являє собою кон'югат антитіло-лікарський засіб, який складається із гуманізованого моноклонального антитіла IgG1, huB4, яке специфічно направлене проти антигену CD19, кон'югованого через дисульфідний зв'язок із похідним майтанзиноїду DM4, ефективним інгібітором тубуліну. Структура SAR3419 кон'югата HuB4-DM4 описана на фігурі 1, і в прикладеному списку послідовностей наведена послідовність важкого і легкого ланцюга антитіла, де вказаний легкий ланцюг містить послідовність, надану в SEQ ID NO.7, і вказаний важкий ланцюг містить послідовність, надану в SEQ ID NO.8.

Після зв'язування із антигеном CD19 кон'югат HuB4-DM4 піддається інтерналізації і внутрішньоклітинному вивільненню DM4.

30 У першому дослідженні у людини TED6828 HuB4-DM4 кон'югата SAR3419, який вводиться одноразово в/в кожні 3 тижні протягом 6 циклів (N=39) пацієнтам із рефрактерною/рецидивуючою CD19+NHL, тестували 7 рівнів дозування (від 10 мг/м² до 270 мг/м²). Максимальна переносима доза (MTD) становила 160 мг/м² кожні 3 тижні. Обмежуюча дозу токсичність являла собою оборотні токсичні зміни рогівки. Найчастіше виникаюча токсичність, пов'язана із досліджуванним лікарським засобом, була офтальмологічною (всі ступені), яка спостерігається у 43,5 % пацієнтів, де у 15,4 % була 3/4 ступеня. Токсичність, яка полягає в основному в нечіткому зорі, асоційованому із мікрокістозними відкладеннями на епітелії рогівки (токсичні зміни рогівки), була оборотною у всіх випадках.

Попередні результати цього випробування були опубліковані в тезах ASH 2009 (Younes et al., ASH ANNUAL Meeting Abstracts, 2009, 114(22):585).

40 На даний час виявлено, що можна зменшувати токсичність, і зокрема офтальмологічну токсичність, яка виникає внаслідок лікування кон'югатом HuB4-DM4, за допомогою введення кон'югата HuB4-DM4 при іншому режимі дозування.

Крім того, продемонстровано, що кон'югат SAR3419 забезпечує лікування пацієнтів із В-клітинною неходжкінською лімфомою, зокрема дифузною великоклітинною В-клітинною лімфомою (DLBCL).

Винахід стосується способів, композицій і готових виробів, як описано в даному описі.

50 У одному із аспектів винахід стосується способу лікування симптомів CD19+ В-клітинних злоякісних новоутворень у потребуючого цього пацієнта, де вказаний спосіб включає введення вказаному пацієнту терапевтично ефективних кількостей імунокон'югату майтанзиноїду проти CD19.

У конкретному варіанті здійснення вказаний спосіб включає введення вказаному пацієнту терапевтично ефективних кількостей імунокон'югату майтанзиноїду проти CD19 при режимі дозування, який знижує офтальмологічну токсичність, яка спричиняється лікуванням.

55 У одному із варіантів здійснення така токсичність виникає в результаті лікування кон'югатом HuB4-DM4. У іншому конкретному варіанті здійснення даного способу частота виникнення пов'язаних із зором побічних ефектів (всіх ступенів) складає менше 40 %.

У іншому конкретному варіанті здійснення даного способу частота виникнення пов'язаних із зором побічних ефектів ступеня 3 або 4 складає менше 13 %.

Даний спосіб є безпечним і ефективним.

Хоч даний винахід переважно стосується лікування симптому CD19+ В-клітинних злоякісних новоутворень у потребуєчого цього пацієнта, також можна лікувати симптом В-клітинних злоякісних новоутворень незалежно від рівня експресії CD19 в клітинах.

Таким чином, в іншому аспекті винахід стосується способу лікування симптому В-клітинних злоякісних новоутворень у потребуєчого цього пацієнта, де вказаний спосіб включає введення вказаному пацієнту терапевтично ефективних кількостей імунокон'югату майтанзиноїду проти CD19.

Дані способи лікування можуть включати стадії введення пацієнту початкової дози приблизно 55 мг/м^2 імунокон'югату майтанзиноїду проти CD19 і введення пацієнту ряду подальших доз приблизно 55 мг/м^2 імунокон'югату майтанзиноїду проти CD19, де подальші дози вводять окремо одна від одної у часі приблизно через один тиждень.

У конкретному варіанті здійснення даного способу після введення початкової дози іде введення щонайменше 6 доз, розділених у часі одна від одної одним тижнем. У іншому варіанті здійснення за початковою дозою іде введення щонайменше 7 або 8 доз, розділених у часі одна від одної одним тижнем.

У іншому конкретному варіанті здійснення даного способу після введення початкової дози іде введення від 6 до 14 доз, розділених у часі одна від одної приблизно одним тижнем. У іншому варіанті здійснення за введенням початкової дози іде введення від 7 до 13 доз або від 8 до 12 доз.

Таким чином, в цьому конкретному варіанті здійснення вказаний спосіб включає стадії:

- введення пацієнту початкової дози імунокон'югату майтанзиноїду проти CD19 приблизно 55 мг/м^2 і

- введення пацієнту щонайменше 6 подальших доз імунокон'югату майтанзиноїду проти CD19 приблизно 55 мг/м^2 , розділених у часі одна від одної приблизно одним тижнем.

Даний спосіб лікування може включати додаткову стадію введення подальших доз імунокон'югату майтанзиноїду проти CD19 приблизно 55 мг/м^2 , де дози вводять розділено у часі одна від одної приблизно через два тижні.

У цьому конкретному варіанті здійснення даного способу за введенням початкової дози іде введення щонайменше 3 доз, розділених у часі одна від одної приблизно одним тижнем, а потім введення щонайменше 3 доз, розділених у часі одна від одної приблизно двома тижнями. Цей варіант здійснення, як правило, позначають в даній заявці як кожний тиждень/кожні 2 тижні або qw/q2w, або навіть як оптимізований режим.

Таким чином, в цьому конкретному варіанті здійснення вказаний спосіб включає стадії:

- введення пацієнту початкової дози імунокон'югату майтанзиноїду проти CD19 приблизно 55 мг/м^2 ,

- введення пацієнту щонайменше 3 подальших доз імунокон'югату майтанзиноїду проти CD19 приблизно 55 мг/м^2 , розділених у часі одна від одної приблизно одним тижнем, і

- введення пацієнту щонайменше 3 подальших доз імунокон'югату майтанзиноїду проти CD19 приблизно 55 мг/м^2 , розділених у часі одна від одної приблизно двома тижнями.

CD19+ В-клітинні злоякісні новоутворення визначають як будь-які злоякісні новоутворення, експресуючі антиген клітинної поверхні CD19.

Вказаний симптом CD19+ В-клітинних злоякісних новоутворень може являти собою симптом лейкозу, такий як симптом гострого лімфобластного лейкозу (ALL) або симптом лімфоми, такий як симптом неходжкінської лімфоми (NHL).

Симптом неходжкінської лімфоми може являти собою дифузну великоклітинну В-клітинну лімфому (DLBCL), фолікулярну лімфому (FL), лімфому мантийних клітин (MCL), лімфому клітин маргінальної зони (MZL), дрібноклітинну лімфому (SLL) або макроглобулінемію Вальденстрема (WM).

У конкретному варіанті здійснення даного способу вказаний симптом неходжкінської лімфоми являє собою рецидивуючу або рефрактерну В-клітинну неходжкінську лімфому.

У іншому конкретному варіанті здійснення даного способу вказаний симптом неходжкінської лімфоми являє собою В-клітинну неходжкінську лімфому із експресією CD19.

У іншому конкретному варіанті здійснення даного способу вказаному пацієнту вже проводили лікування симптому неходжкінської лімфоми. Зокрема, у вказаного пацієнта терапія могла виявитися безрезультатною, і зокрема хіміотерапія або терапія ритуксимабом.

У іншому конкретному варіанті здійснення даного способу вказаний симптом неходжкінської лімфоми являє собою резистентне до ритуксимабу захворювання.

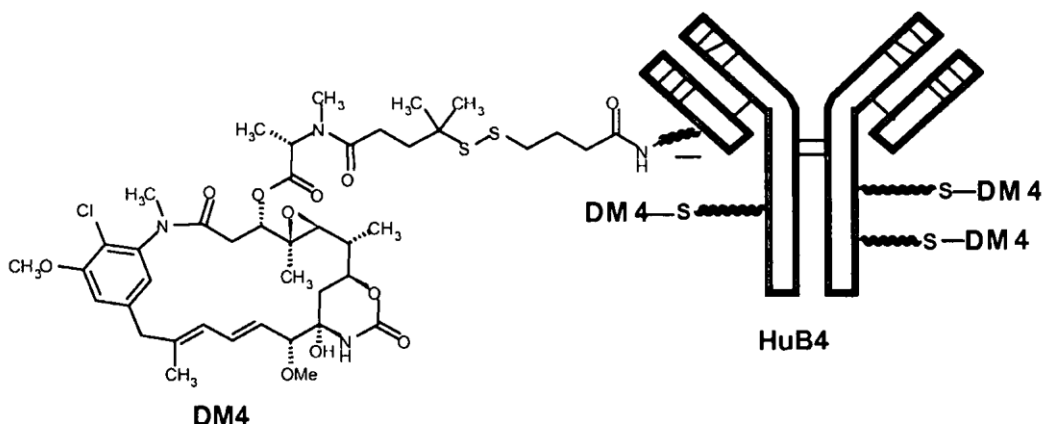
У іншому конкретному варіанті здійснення даного способу вказаний пацієнт отримував трансплантат аутологічних або алогенних стовбурових клітин.

У конкретному варіанті здійснення даного способу імунокон'югат майтанзиноїду проти CD19 містить антитіло, яке специфічно зв'язується із антигеном CD19, кон'юговане із DM4.

Антитіло, яке специфічно зв'язується із антигеном CD19, можна кон'югувати із DM4 через розщеплюваний лінкер, зокрема лінкер N-сукцинімідил-4-(2-піридилдитіо)бутаноат (SPDB).

У конкретному варіанті здійснення даного способу імунокон'югат майтанзиноїду проти CD19 містить антитіло, яке специфічно зв'язується із антигеном CD19, кон'юговане із DM4 через SPDB, де приблизно 3,5 молекул DM4 є зв'язаними через лінкер SPDB із кожною молекулою huB4.

У конкретному варіанті здійснення імунокон'югат майтанзиноїду проти CD19 має наступну нижчевказану формулу:



У одному із варіантів здійснення вказане антитіло містить шість визначальних комплементарних областей (CDR), де вказана CDR містить послідовності, представлені в SEQ ID NO.1-6.

У іншому варіанті здійснення антитіло містить легкий ланцюг, де послідовність вказаного легкого ланцюга має щонайменше 60 %, щонайменше 75 %, щонайменше 85 %, щонайменше 95 % або щонайменше 99 % ідентичності із послідовністю, яка демонструється в SEQ ID NO.7.

У ще одному варіанті здійснення антитіло містить важкий ланцюг, де послідовність вказаного важкого ланцюга має щонайменше 60 %, щонайменше 75 %, щонайменше 85 %, щонайменше 95 % або щонайменше 99 % ідентичності із послідовністю, яка демонструється в SEQ ID NO.8.

У іншому варіанті здійснення антитіло за винаходом являє собою гуманізоване антитіло huB4, описане у Roguska et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91: 969-973, 1994). Антитіло huB4 за винаходом містить легкий ланцюг і важкий ланцюг, де вказаний легкий ланцюг містить послідовність, представлену в SEQ ID NO.7, і вказаний важкий ланцюг містить послідовність, представлену в SEQ ID NO.8. У конкретному варіанті здійснення кон'югат являє собою кон'югат HuB4-DM4.

У одному із аспектів винахід стосується імунокон'югату майтанзиноїду проти CD19 для лікування пацієнта, який є людиною, у якій діагностували симптом CD19+ В-клітинних злоякісних новоутворень, способом, що включає стадії введення пацієнту початкової дози приблизно 55 мг/м² імунокон'югату майтанзиноїду проти CD19, і введення пацієнту ряду подальших доз приблизно 55 мг/м² імунокон'югату майтанзиноїду проти CD19, де подальші дози вводять окремо одну від одної у часі через один тиждень.

У одному із аспектів винахід стосується імунокон'югату майтанзиноїду проти CD19 для лікування пацієнта, який є людиною, у якій діагностували симптом CD19+ В-клітинних злоякісних новоутворень, способом, що включає стадії введення пацієнту початкової дози приблизно 55 мг/м² імунокон'югату майтанзиноїду проти CD19, а потім введення пацієнту ряду подальших доз приблизно 55 мг/м² імунокон'югату майтанзиноїду проти CD19, розділених у часі одна від одної одним тижнем, і на додатковій стадії введення ряду подальших доз приблизно 55 мг/м² імунокон'югату майтанзиноїду проти CD19, розділених у часі одна від одної двома тижнями.

У іншому аспекті винахід стосується промислового виробу, який містить:

- пакувальний матеріал,
 - імунокон'югат майтанзиноїду проти CD19 і
 - етикетку або вкладиш в упаковку, що міститься у вказаному пакувальному матеріалі, в
 якому вказують, що вказаний імунокон'югат майтанзиноїду проти CD19 вводять пацієнту в
 5 початковій дозі приблизно 55 мг/м² і в ряді подальших доз, розділених у часі одна від одної
 одним тижнем, в кількість, яка становить приблизно 55 мг/м².

У іншому аспекті винахід стосується промислового виробу, що містить:

- пакувальний матеріал,
 - імунокон'югат майтанзиноїду проти CD19 і
 10 - етикетку або вкладиш в упаковку, що міститься у вказаному пакувальному матеріалі, в
 якому вказують, що вказаний імунокон'югат майтанзиноїду проти CD19 вводять пацієнту в
 початковій дозі приблизно 55 мг/м², потім в ряді подальших доз, розділених у часі одна від одної
 одним тижнем, в кількість, яка становить приблизно 55 мг/м², а потім в ряді подальших доз,
 розділених у часі одна від одної двома тижнями, в кількість, яка становить приблизно 55 мг/м².

15 У одному із аспектів винахід стосується промислового виробу, що містить:

- пакувальний матеріал,
 - імунокон'югат майтанзиноїду проти CD19 і
 - етикетку або вкладиш в упаковку, що міститься у вказаному пакувальному матеріалі, в
 якому вказують, що вказаний імунокон'югат майтанзиноїду проти CD19 вводять пацієнту в
 20 початковій дозі приблизно 55 мг/м² для мінімізації ризиків токсичності, такої як відстрочена і
 кумулятивна токсичність, і зокрема ризиків офтальмологічної токсичності.

Такий пакувальний матеріал, який вказує, що вказаний імунокон'югат майтанзиноїду проти
 CD19 вводять пацієнту в дозі приблизно 55 мг/м² (4 дози, розділені у часі одна від одної одним
 тижнем, а потім 4 подальші дози, розділені у часі одна від одної двома тижнями) для
 25 обмеження накопичення лікарського засобу, для якого передбачають, що він є причиною -
 щонайменше частково - кумулятивної токсичності або підвищення ступеня такої токсичності,
 такої як токсичні зміни рогівки, периферійна сенсорна нейропатія і парестезія.

У конкретному варіанті здійснення в етикетці або вкладиші в упаковку, що міститься у
 вказаному пакувальному матеріалі, вказують, що частота виникнення пов'язаних із зором
 30 побічних ефектів (всі ступені) складає менше 40 %, 30 % або 25 %.

У конкретному варіанті здійснення в етикетці або вкладиші в упаковку, що міститься у
 вказаному пакувальному матеріалі, вказують, що частота виникнення пов'язаних із зором
 побічних ефектів 3/4 ступеня складає менше 13 %, 10 % або 5 %.

Офтальмологічна токсичність характеризується порушеннями із боку органів зору, що
 35 спостерігаються у пацієнтів.

Порушення із боку органів зору визначені у версії 3.0 документа, який має назву "Common
 Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)", опублікованого 28 травня 2009 року
 Міністерством охорони здоров'я і соціальних служб США, до якої може звертатися фахівець в
 даній галузі.

40 Згідно із даним описом порушення із боку органів зору класифікує по побічних ефектах (АЕ),
 які кількісно оцінюють залежно від їх тяжкості.

У CTCAE представлені ступені від 1 до 5 із унікальним клінічним описом тяжкості кожного АЕ
 на основі цього основного загального керівництва:

Ступінь 1 легкий, безсимптомний або помірні симптоми; тільки клінічні або діагностичні
 45 спостереження; втручання не показано;

Ступінь 2 помірний; показано мінімальне, місцеве або неінвазивне втручання; обмежуюча
 відповідна віку інструментальна активність в повсякденному житті (ADL);

Ступінь 3 важкий або значущий із медичної точки зору, але безпосередньо не небезпечний
 для життя; показана госпіталізація або продовження госпіталізації; втрата працездатності; яка
 50 обмежує самообслуговування ADL;

Ступінь 4 небезпечні для життя наслідки; показано термінове втручання;

Ступінь 5 смерть, пов'язана із АЕ.

Імунокон'югат майтанзиноїду проти CD19 можна вводити в фармацевтичних композиціях, які
 містять:

55 - ефективну кількість імунокон'югату майтанзиноїду проти CD19 і

- фармацевтично прийнятний носій, який може бути інертним або фізіологічно активним.

Як застосовують в даному описі, "фармацевтично прийнятні носії" включають будь-які і всі
 розчинники, диспергуючі середовища, покриття, антибактеріальні і протигрибкові засоби і т. п.,
 які є фізіологічно сумісними. Приклади придатних носіїв, розчинників і/або ексципієнтів
 60 включають один або більше із води, фізіологічного розчину, фосфатно-сольового буфера,

декстрази, гліцерину, етанолу і т. п., а також їх поєднання. У багатьох випадках в композицію переважно вводять засоби надання ізотонічності, такі як цукри, багатоатомні спирти або хлорид натрію. Зокрема, відповідні приклади придатного носія включають: 1) фосфатно-сольовий буфер Дульбекко, рН~7,4, який містить або не містить приблизно від 1 мг/мл до 25 мг/мл сироваткового альбуміну людини, 2) 0,9 % фізіологічний розчин (0,9 % мас./об. хлориду натрію (NaCl)) і 3) 5 % (мас./об.) декстразу; і також можуть містити антиоксидант, такий як триптамін, і стабілізатор, такий як Tween 20.

У іншому варіанті здійснення імункон'югат майтанзиноїду проти CD19 вводять внутрішньовенно. Однак можна використовувати інший спосіб парентерального введення: наприклад, внутрішньом'язовий, інтраперитонеальний або підшкірний.

Коли імункон'югат майтанзиноїду проти CD19 вводять внутрішньовенно, його можна вводити у вигляді болюсу або за допомогою безперервної інфузії протягом періоду часу, який, як правило, складає від 10 хвилин до 4 годин.

У іншому варіанті здійснення для надання місцевих, а також системних терапевтичних ефектів їх ін'єктують внутрішньом'язовим, підшкірним, внутрішньосуглобовим, інтрасиновіальним, внутрішньопухлинним, перитуморальним шляхами, всередину ураженої ділянки або по периферії ураженої ділянки. Їх також можна вводити за допомогою розпилення.

Імункон'югат майтанзиноїду проти CD19 можна вводити в ряді форм. Вони включають, наприклад, рідкі, напівтверді і тверді лікарські форми, але форма залежить від передбачуваного способу введення і терапевтичного застосування. Характерні композиції знаходяться в формі ін'єкційних або інфузійних розчинів.

Стерильні композиції для парентерального введення можна отримувати введенням імункон'югату майтанзиноїду проти CD19 в необхідній кількості у придатний розчинник із подальшою стерилізацією за допомогою мікрофільтрації. Як розчинник або носій можна використовувати воду, фізіологічний розчин, фосфатно-сольовий буфер, декстразу, гліцерин, етанол і т. п., а також їх поєднання. У багатьох випадках в композицію переважно вводять засоби надання ізотонічності, такі як цукри, багатоатомні спирти або хлорид натрію. Такі композиції також можуть містити ад'юванти, зокрема зволожувачі, засоби надання ізотонічності, емульгуючі засоби і стабілізатори. Стерильні композиції для парентерального введення також можна отримувати в формі стерильних твердих композицій, які можна розчиняти в момент застосування в стерильній воді або в будь-якому іншому ін'єктованому стерильному середовищі.

Імункон'югат майтанзиноїду проти CD19 можна вводити спільно із додатковим терапевтичним засобом, таким як хіміотерапевтичний засіб, по мірі необхідності для конкретного підлягаючого лікуванню порушення. Переважно імункон'югат майтанзиноїду проти CD19 і додатковий активний засіб мають комплементарні активності, які не впливають несприятливо одна на одну.

Такий хіміотерапевтичний засіб можна вводити одночасно, із невеликим інтервалом, окремо або із інтервалами протягом періоду часу, таким чином, щоб отримувати максимальну ефективність спільного введення; де для кожного введення можна змінювати його тривалість від швидкого введення до безперервної перфузії.

Для здійснення даного винаходу фахівець в даній галузі може звертатися, зокрема, до EP1651162.

Фігури

Фіг. 1 - структура кон'югата HuB4-DM4 SAR3419.

Фіг. 2 - відповідь на лікування за рівнем дозування.

Фіг. 3 - відповідь на лікування за гістологією.

Фіг. 4 - зменшення розміру пухлини у часі при MTD.

Наступний нижченаведений приклад ілюструє комбінацію за винаходом.

ПРИКЛАД 1. Кон'югат HuB4-DM4, який вводиться щотижня пацієнтам із рецидивуючою/рефрактерною CD19-позитивною В-клітинною неходжкінською лімфомою (дослідження TED6829)

ЗАДАЧІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Первинні:

Визначити максимальну переносиму дозу (MTD) SAR3419 по обмежуючих дозу видах токсичності (DLT), які спостерігаються при введенні в/в у вигляді окремого засобу один раз на тиждень пацієнтам із рецидивуючою або рефрактерною В-клітинною NHL.

Повторні:

Охарактеризувати загальний профіль безпеки SAR3419.

Оцінити фармакокінетичний (PK) профіль SAR3419.

Провести фармакодинамічні (PD) оцінки.
Оцінити потенційну імуногенність SAR3419.
Оцінити попередні показники антилімфомної активності.
СПОСОБИ

5 План дослідження

У дослідження включали дорослих пацієнтів із рефрактерною або рецидивуючою В-клітинною NHL із експресією антигену CD19.

Підвищення дози ґрунтувалося на безпеці плану 3+3.

10 Підвищення дози проводили, керуючись частотою виникнення попередньо визначеної DLT протягом початкового періоду лікування тривалістю 3 тижні. Для визначення рекомендованої дози, також необхідно враховувати відстрочену або кумулятивну токсичність протягом періоду лікування.

Лікарський продукт SAR3419 був доступним у вигляді розчину для інфузії при 25 мг/25 мл (1 мг/мл) відносно активної речовини, яка поставляється в 30 мл флаконі із прозорого скла.

15 SAR3419 у вигляді окремого засобу вводили в/в один раз на тиждень для 8 доз. Дослідники і спонсор могли обговорювати і давати згоду на будь-яке додаткове лікування, яке могло забезпечувати клінічну перевагу для пацієнта.

Перед кожною інфузією потрібна була премедикація дифенгідраміном 50 мг в/в і ацетамінофеном 650 мг перорально.

20 Оцінки

Проводили сканування комп'ютерною томографією (СТ) і/або позитронно-емісійною томографією (PET) при включенні в дослідження, після 8 доз і через 42-49 діб після останнього лікування (ЕОТ). За пацієнтами, які відповідали на лікування, спостерігали кожні 3 місяці протягом періоду до 1 року.

25 Оцінки PK і імуногенності проводили із використанням зразків крові, які збираються на момент включення, в конкретні часові точки під час лікування і при ЕОТ.

РЕЗУЛЬТАТИ

У наступних таблицях 1-7 наведені результати.

Таблиця 1

Демографічні дані включення і характеристика захворювання

	N	
Отримували лікування	44	
Підвищення дози/збереження підвищеної дози	28/16	
Оцінювані відносно безпеки	44	
Оцінювані відносно відповіді	43	
Вік, середній (діапазон)	67 (36-82)	
Чоловічої статі/жіночої статі	30/14	
Гістологія	Первинний діагноз	Включення в дослідження*
FL	19 (43 %)	15 (34 %)
DLBCL	16 (36 %)	17 (39 %)
MCL, MZL, SLL, змішана	3, 4, 1, 1	4, 0, 1, 1
Стадія III/IV при включенні в дослідження	39 (89 %)	
Середнє число попередніх схем лікування	3(1-8)	
Пацієнти із попередньою терапією ритуксимабом	43 (98 %)	
Пацієнти із резистентним до ритуксимабу захворюванням	21 (48 %)	
Попередня трансплантація стовбурових клітин аутологічна/алогенна	18 (41 %)/1 (2 %)	

* у 6 відсутні гістологічні дані на момент включення в дослідження

Таблиця 2

Підвищення дози

Рівень дозування (мг/м ² /тиждень)	Включені в дослідження пацієнти (передбачувана доза)	Включені в дослідження пацієнти (фактична доза)***	Пацієнт із попередньо визначеною DLT	
			Період попередньо визначеної DLT	Період лікування
<10		1	0	0
10	3	3	0	0
14	3	3	0	0
20	4	4	0	0
28	3	3	0	0
40	3	5	0	0
55**	22	21	0	0
70	6	4	1*	1*

* У 1 пацієнта розвивалась DLT після 2 доз: нейтропенія 3 ступеня, яка приводить до перерви в дозуванні протягом 2 тижнів.

У 2 пацієнтів, які отримували лікування при 70 мг/м², розвивалась відтермінована (>5 доз) значна токсичність 2 ступеня: нечіткий зір, асоційований із відкладеннями на роговиці, і блокадою лівої ніжки пучка Гіса, які враховують для підвищення дози.

** У дослідженні як MTD/RD (рекомендованої дози) визначали 55 мг/м².

*** На одній досліджуваній ділянці помилково не промивали лінію для в/в введення при кожній інфузії досліджуваного лікарського засобу. Не вводили мертвий об'єм 18 мл препарату, відповідний 18 мг досліджуваного лікарського засобу. Восьми пацієнтам, які були включені в дослідження на цій ділянці, внаслідок переназначали їх фактичний рівень дозування. Результати дослідження надані на основі фактичного рівня дозування

Таблиця 3

Гематологічно не зв'язані TEAE 3-4 ступеня

Побічні ефекти*	Рівні дозування (мг/м ² /тиждень)							
	<10 (n=1)	10 (n=3)	14 (n=3)	20 (n=4)	28 (n=3)	40 (n=5)	55*** (n=21)	70 (n=4)
Підвищена гамма-глутамілтранс-фераза							1	
Холестаз	1					1		
Оптична нейропатія							1**	
Парестезія							2	
Лобарна пневмонія							1**	
Алергічний альвеоліт							1**	
Прогресуюча багатовогнищева лейкоенцефа-лопатія			1**					

* Побічні ефекти оцінювали згідно із критеріями National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.

** Всього повідомляли про 5 SAE, де 4 були 3-4 ступеня.

*** При MTD у 2 пацієнтів із когорті збереження підвищеної дози розвивалась оборотна токсичність 3 ступеня після 6-8 тижнів дозування: оптична нейропатія і парестезія. Ці види відтермінованої і кумулятивної токсичності враховували для внесення змін в протокол дослідження в липні 2010 року і зміни режиму введення

Таблиця 4

Гематологічна токсичність 3-4 ступеня

Лабораторні необроблені дані	Рівні дозування (мг/м ² /тиждень)							
	<10 (n=1)	10 (n=3)	14 (n=3)	20 (n=4)	28 (n=3)	40 (n=5)	55 (n=21)	70 (n=4)
Нейтропенія	1	1		1			3	1
Лейкопенія	1						3	1
Тромбоцитопенія							3	
Анемія							5	

Таблиця 5

Зв'язана офтальмологічна токсичність

	Рівні дозування (мг/м ² /тиждень)							
	<10 (n=1)	10 (n=3)	14 (n=3)	20 (n=4)	28 (n=3)	40 (n=5)	55 (n=21)	70 (n=4)
Порушення з боку органів зору 1-2 ступеня*			1			1	6	1
Порушення з боку органів зору 3 ступеня**							1	

* включають нечіткий зір (5), синдром сухого ока (3), кон'юнктивіт (1), диплопію (2), подразнення очей (1), відкладення на роговиці (1), кератит (1), кератокон'юнктивіт (1), скотому (1).

** оптична нейропатія (із асоційованими симптомами 3-4 ступеня нечіткого зору і подразнення очей) являє собою єдину офтальмологічну токсичність із ступенем >2, описаним в дослідженні

Таблиця 6

Антилімфомна активність

ORR (CR/PR) при "активних дозах" (>10 мг/м ²)	12/40 (30 %)
Частота відповіді на MTD	7/21 (33 %)
Підтип NHL при включенні в дослідження	
DLBCL	5/15
FL	6/15
Тривалість відповіді (тижні)	[5; 55+]*

* 3 пацієнти все ще відповідали на лікування в останню дату обліку даних дослідження

Таблиця 7

Середні (CV% або мінімальні-максимальні) фармакокінетичні параметри SAR3419 в плазмі, які спостерігаються після повторного введення SAR3419 (8-12 доз) при щотижневому режимі введення

Лікування	10 мг/м ²	14 мг/м ²	20 мг/м ²	28 мг/м ²	40 мг/м ²	55 мг/м ²	70 мг/м ²
N	1	3	3	3	3	16	1
Тиждень лікування (тиждень)	8	8 (8-8)	8 (8-8)	8 (8-8)	12 (8-12)	8 (8-12)	8
Доза (мг/м ²)	4,6	14,0 (14,0-16,9)	19,6 (19,6-20,0)	28,2 (27,2-30,4)	45,1 (40,0-45,1)	55,2 (53,2-61,9)	70,5
C _{max} (мкг/мл)	2,01	11,4 (30)	14,2 (31)	22,8 (31)	35,3 (30)	47,4 (33)	94,7
t _{max} (доба)	0,03	0,03 (0,02-0,06)	0,02 (0,02-0,19)	0,04 (0,03-0,05)	0,06 (0,04-3,89)	0,07 (0,06-1,00)	0,07
t _{остання} (доба)	15,01	23,0 (22,0-42,0)	42,8 (14,80-48,11)	21,0 (6,89-38,9)	41,9 (6,89-43,95)	20,0 (2,93-48,0)	48,0
AUC ₀₋₇ (доба. мкг/мл)	8,07	50,7 (31)	67,3 (44)	84,6 (65)	155 (30)	219 (44)	298
T _{1/2Z} (доба)	5,46	8,72 (9)	13,5 (70)	5,28 (73)	9,8 (1)	7,93 (47)	13,0
CL _{ss} (л/доба)	1,12	0,58 (34)	0,817 (0,435-1,20)	0,79 (75)	0,60 (0,507-0,32)	0,32 (49)	0,442
V _{ss} (л)	0,14	5,94 (1)	6,12 (5,96-6,29)	2,20 (95)	3,32 (0,04-6,55)	1,91 (66)	5,03

Висновки

5 Із використанням щотижневого режиму введення SAR3419 для 8-12 доз максимальна переносима доза становить 55 мг/м²/тиждень.

SAR3419 демонструє обнадійливу активність відносно NHL, яка повільно розвивається і прогресує, із ORR 33 % при MTD.

У 25 (58 %) пацієнтів спостерігали зменшення розмірів пухлини.

10 У цілому SAR3419 є добре переносимим із середнім загальним числом доз на пацієнта 8 і середньою відносною інтенсивністю дози 0,96 при MTD. Потрібно відмітити відсутність значної мієлосупресії, що робить SAR3419 привабливим ADC для комбінування із загальноприйнятою хіміотерапією. При щотижневому режимі введення офтальмологічна токсичність (всі ступені) становить 22 % (2 % 3/4 ступеня), тоді як при протоколі введення протягом 3 тижнів офтальмологічна токсичність (всі ступені) становила 43,5 % із 15,4 % 3/4 ступеня.

15 Парні біопсії до і після лікування дозволили продемонструвати, що накопичення DM4 в пухлинах знижує рівень експресії білка CD19 і блокаду мітозу, підтверджуючи механізм дії лікарського засобу.

20 На основі клінічних даних двох видів токсичності 3 ступеня (оптична нейропатія і парестезія) із пізнім початком, підтверджуваних даних РК, які демонструють накопичення лікарського засобу після щотижневого дозування, в протокол вносили зміну для оцінки оптимізованого режиму введення, який складається із дозування протягом 4 тижнів 55 мг/м² із подальшими 4 додатковими дозами, що вводяться одноразово кожні 2 тижні.

25 ПРИКЛАД 2: Кон'югат HuB4-DM4, який вводиться щотижня, а потім раз в два тижні (схема введення qw/q2w) пацієнтам із рецидивуючою/рефрактерною CD19-позитивною В-клітинною неходжкінською лімфомою (клінічне випробування із внесеними змінами дослідження TED6829)

30 На основі клінічних даних двох останніх видів токсичності із пізнім початком, підтверджених даних РК, які демонструють, що стабільний стан отримують через 3-4 тижні лікування, в протокол, описаний в прикладі 1, вносили зміни для оцінки оптимізованого режиму, який включає 4 тижневе дозування 55 мг/м² із подальшими 4 додатковими дозами, які вводяться одноразово кожні 2 тижні (продовжується).

Задачі дослідження і способи є ідентичними прикладу 1, за винятком того, що SAR3419 як єдиний засіб вводили в/в по схемі, яка включає 4 тижневе дозування із подальшими 4 дозами раз на два тижні при RD.

Крім того, лікарський продукт SAR3419 був доступним у вигляді концентрованого розчину для інфузії при 125 мг/25 мл, тобто 5 мг/мл відносно активної речовини, яку поставляють в 30 мл флаконах із прозорого скла.

Дослідження прикладу 1 продовжували для лікування 25 пацієнтів по оптимізованому режиму.

РЕЗУЛЬТАТИ

Результати наведені в наступних таблицях 8-12.

Таблиця 8

Демографічні дані включення і характеристика захворювань

	N	
Отримували лікування	25	
Оцінювані відносно безпеки*	25	
Оцінювані відносно відповіді*	25	
Допущені до додаткового дослідження діагностичних біомаркерів (біопсія при включенні в дослідження)	13	
Вік, середній (діапазон)	70 (37-85)	
Чоловіча стать/жіноча стать	12/13	
ECOG PS (0/1/2)	13/9/3	
Гістологія	Первинний діагноз	Включення у дослідження
FL	6 (24 %)	7 (28 %)
DLBCL	11 (44 %)	9 (38 %)
MCL, MZL, інше	2,1,5	2,2,5
III/IV стадія по Ann Arbor в момент включення в дослідження	24 (96 %)	
Середнє число до схеми лікування хіміотерапією (діапазон)	2 (1-8)	
Пацієнти із попередньою терапією на основі ритуксимабу	24 (96 %)	
Пацієнти, резистентні** до останньої схеми лікування	7 (28 %)	
Остання схема лікування, яка включає ритуксимаб	3	
Попередня аутологічна трансплантація стовбурових клітин	9 (38 %)	

*4 пацієнти помилково отримували занижену дозу, і їм вводили 40 мг/м²; 21 пацієнт фактично отримував заплановану дозу 55 мг/м².

** Рефрактерний статус = прогресуючий при лікуванні або протягом 6 місяців після кінця лікування

Таблиця 9

Клінічні АЕ у пацієнта (>10 %) незалежно від відношення до досліджуваного лікарського засобу (N=25)

	Всі ступені*	3-4 ступені**
Астенія	7 (28,0 %)	1
Діарея	4 (16,0 %)	1
Біль у животі/у верхній частині	4 (16,0 %)	-
Тошнота	3 (12,0 %)	-
Запор	3 (12,0 %)	-
Бронхіт	3 (12,0 %)	-
Пірексія	3 (12,0 %)	-
Міалгія	3 (12,0 %)	-

* оборотний нечіткий зір 1 ступеня і парестезія 1 ступеня описані у 1 пацієнта кожний.

** інші 3-4 ступені, описані у дослідженні (кожний 1 випадок): увеїт, пієлонефрит, інфаркт міокарда, лімфатичний набряк

Таблиця 10

Гематологічна токсичність (N=25)

Лабораторні необроблені дані	Всі ступені	3 ступінь	4 ступінь
Лейкопенія	18	2 (1)*	1
Нейтропенія	12	3 (2)*	3 (2)*
Анемія	23	1	-
Тромбоцитопенія	16	3 (2)*	1 (0)*

* 2 пацієнти отримували додаткову протиракову терапію без виключення із гематологічної характеристики. 1 пацієнт відхилився від норми при включенні у дослідження і її включали із 3 ступенем нейтропенії/лейкопенії

Таблиця 11

Антилімфомна активність при схемі qw/q2w

ORR (CR/PR)	7/25 (28 %), включаючи 3 CRu*
ORR у підтипі DLBCL	3/9 (33 %)
Зменшення розміру пухлини	64 %
Тривалість відповіді (тижні)	[8; 35+]** потрібно уточнити

*1 CRu у пацієнта, резистентного до останньої схеми лікування.

** x пацієнтів все ще відповідали на лікування у останню дату обліку даних дослідження

Таблиця 12

Середні(CV%) PK параметри SAR3419 після першої і останньої дози SAR3419

	N	t_{\max}^a (доба)	C_{\max} (мкг/мл)	AUC_{0-T}^b (мкг доба/мл)	C_{avg} (мкг/мл)	CLss (л/доба)	Vss (л)	$t_{1/2Z}$ (доба)
1-е введення SAR3419	20	0,06 [0,04-0,24]	28,6 (19)	107 (22)	15,3 (22)	H/3	H/3	H/3
Останнє введення SAR3419	9	0,06	41,6	260	18,6	0,438	4,34	7,99
(із 5-го по 12-е введення)		[0,06-0,22]	(26)	(31)	(31)	(56)	(28)	(27)

C_{\max} : максимальна спостережувана концентрація; t_{\max} : перший момент часу отримання C_{\max} ; AUC: область під кривою концентрації в порівнянні із кривою часу; C_{avg} : середня концентрація під час інтервалу дозування; CLss: кліренс при стабільному стані; Vss: об'єм розподілу при стабільному стані; $t_{1/2Z}$: кінцевий період напіввиведення.

^a: середнє значення [мінімальне-максимальне], ^b: T відповідає інтервалу дозування (через 7 діб і 14 діб після 1-го і останнього введення відповідно); H/3: незастосовно.

Висновки

5 Середнє число отримуваних доз становило 8, як планували, із середньою відносною інтенсивністю дози 1,0 [0,8-1,0] при RD.

Найбільш часті зв'язані TEAE являли собою астеною у 5 (23,8 %) пацієнтів (1 випадок 3 ступеня) і шлунково-кишкові порушення у 7 (33 %) пацієнтів. Оборотної нечіткої зір/випадок відносно рогівки 1 ступеня виникав у 1 пацієнта. Гематологічна токсичність 3-4 ступеня була мінімальною.

10 Зменшення розміру пухлини спостерігали у 16 (64 %) пацієнтів. У семи (28 %) пацієнтів отримували цільову відповідь, включаючи 1 CR і 3 повних відповіді (CRu). Частота відповіді по суті зберігалася при прогресуючому захворюванні (3/9 пацієнти із DLBCL).

15 У висновку схема, яка включає 4 тижневе дозування із подальшим 4 дозами раз на два тижні, демонструє поліпшений профіль безпеки в порівнянні із тестованими раніше режимами введення, де клінічна ефективність по суті зберігалася при прогресуючій лімфомі.

Загальні висновки

MTD/RD SAR3419 визначали під час цього дослідження як 55 мг/м² (максимальна переносима доза), тоді як максимальна доза (MAD), що вводиться становила 70 мг/м².

20 Для оптимізованого режиму введення (55 мг/м² щотижня/раз на два тижні) продемонстрували поліпшені профіль безпеки в порівнянні із раніше тестованими режимами, із вираженим клінічним контролем частоти виникнення і тяжкості пов'язаної із ADC (зміню рогівки)/DM4 (нейро-, травної і гематологічної) токсичності.

25 При обох режимах введення спостерігали антилімфомну активність приблизно у 30 % пацієнтів при 55 мг/м² MTD/RD, зокрема у пацієнтів із прогресуючою гістологією (DLBCL) в цій дозі при рекомендованому режимі введення, щотижня/раз на два тижні.

СПИСОК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> SANOFI
 <120> Застосування імунокон'югованого з майтанзиноїдом антитіла проти CD1
 для лікування симптомів В-клітинних злоякісних новоутворень
 <130> FR2011/031 PCT
 <160> 8
 <170> PatentIn version 3.3
 <210> 1
 <211> 10
 <212> БІЛОК
 <213> Mus musculus
 <220>
 <221> misc_feature
 <223> CDR L1
 <400> 1
 Ser Ala Ser Ser Gly Val Asn Tyr Met His
 1 5 10
 <210> 2
 <211> 7
 <212> БІЛОК
 <213> Mus musculus
 <220>
 <221> misc_feature
 <223> Послідовність L2 CDR
 <400> 2
 Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser
 1 5
 <210> 3
 <211> 7
 <212> БІЛОК
 <213> Mus musculus
 <220>
 <221> misc_feature
 <223> Послідовність L3 CDR
 <400> 3
 His Gln Arg Gly Ser Tyr Thr
 1 5
 <210> 4
 <211> 5
 <212> БІЛОК

<213> Mus musculus

<220>

<221> misc_feature

<223> послідовність H1 CDR

<400> 4

Ser Asn Trp Met His

1 5

<210> 5

<211> 10

<212> БІЛОК

<213> Mus musculus

<220>

<221> misc_feature

<223> послідовність H2 CDR

<400> 5

Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn

1 5 10

<210> 6

<211> 11

<212> БІЛОК

<213> Mus musculus

<220>

<221> misc_feature

<223> послідовність H3 CDR

<400> 6

Gly Ser Asn Pro Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 7

<211> 211

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> послідовність легкого ланцюга huB4

<400> 7

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Gly Val Asn Tyr Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Arg Arg Trp Ile Tyr

```

35              40              45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50              55              60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Pro Glu
65              70              75              80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Gly Ser Tyr Thr Phe Gly
85              90              95

Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
100             105             110

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
115             120             125

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
130             135             140

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
145             150             155             160

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
165             170             175

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
180             185             190

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
195             200             205

Gly Glu Cys
210

<210> 8
<211> 450
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> послідовність важкого ланцюга huB4

<400> 8

Gln Val Gln Leu Val Gln Pro Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala
1              5              10             15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Asn
20             25             30

```

Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Asn Phe
 50 55 60
 Gln Gly Lys Ala Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Val Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Ser Asn Pro Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 210 215 220
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 225 230 235 240
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 260 265 270
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285

```

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 290                               295                   300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                               310                   315                   320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                               325                   330                   335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
                               340                   345                   350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
                               355                   360                   365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370                               375                   380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                               390                   395                   400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                               405                   410                   415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
                               420                   425                   430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
                               435                   440                   445

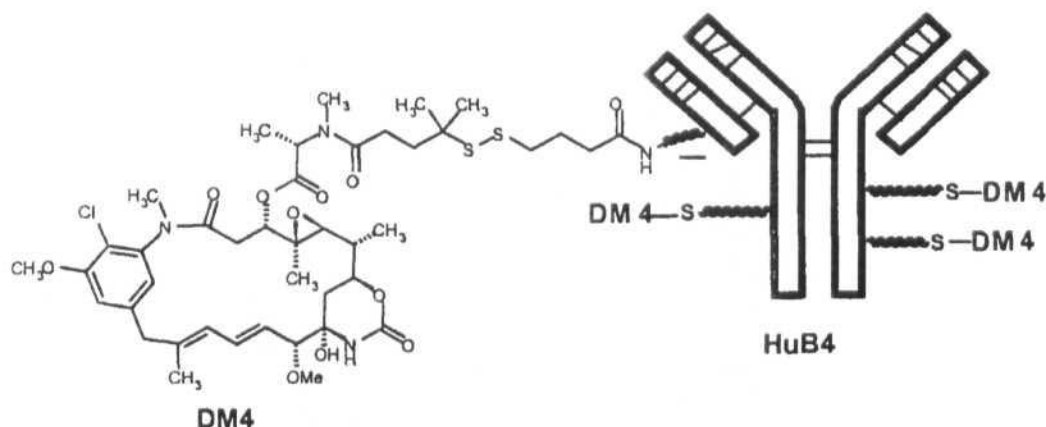
Gly Lys
450

```

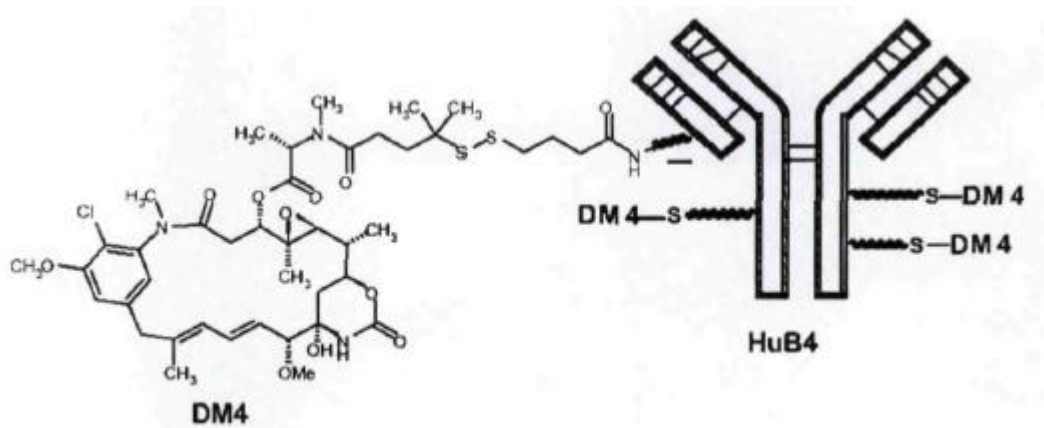
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 1. Спосіб лікування симптому CD19+ В-клітинних злоякісних новоутворень у потребуючого цього пацієнта, що є людиною, де вказаний спосіб включає стадії, на яких:
 - а) вводять вказаному пацієнту початкову дозу 55 мг/м^2 імунокон'югата майтанзиноїду проти CD19,
 - б) вводять пацієнту щонайменше 3 подальших дози по 55 мг/м^2 імунокон'югата майтанзиноїду проти CD19, відокремлених в часі одна від одної одним тижнем, і
 - 10 с) вводять пацієнту щонайменше 3 подальших дози по 55 мг/м^2 імунокон'югата майтанзиноїду проти CD19, відокремлених в часі одна від одної двома тижнями, де вказаний імунокон'югат майтанзиноїду проти CD19 містить антитіло, яке специфічно зв'язується з антигеном CD19, що містить:
 - 15 а) CDR1 важкого ланцюга, що містить SNWMH (SEQ ID NO:4); CDR2 важкого ланцюга, що містить EIDPSDSYTN (SEQ ID NO:5); і CDR3 важкого ланцюга, що містить GSNPYYYAMDY (SEQ ID NO:6); і
 - б) CDR1 легкого ланцюга, що містить SASSGVNYMH (SEQ ID NO:1); CDR2 легкого ланцюга, що містить DTSKLAS (SEQ ID NO:2); і CDR3 легкого ланцюга, що містить HQRGSYT (SEQ ID NO:3),
 - 20 де майтанзиноїд являє собою DM4; і де антитіло кон'юговане з DM4 через лінкер N-сукцинімідил-4-(2-піридилдитіо)бутаноат (SPDB).
2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що спосіб зводить до мінімуму пов'язані із зором небажані явища.

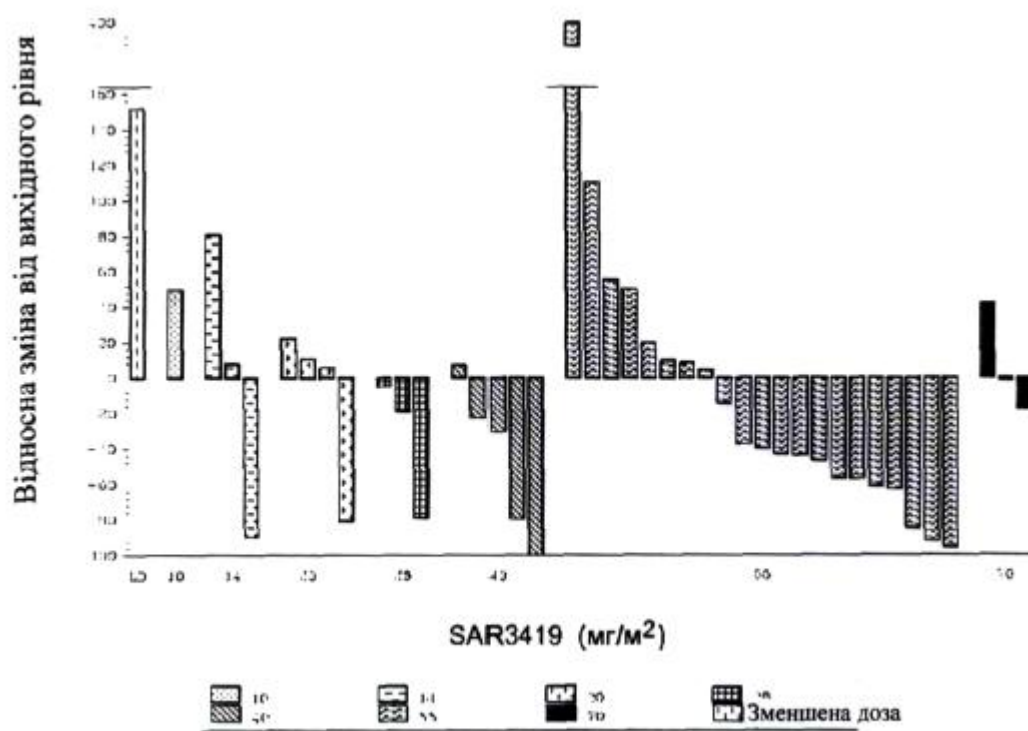
3. Спосіб за п. 2, де частота виникнення всіх ступенів пов'язаних із зором небажаних явищ складає менше 40 %.
4. Спосіб за п. 2, де частота виникнення пов'язаних із зором небажаних явищ 3 або 4 ступеня складає менше 13 %.
5. Спосіб за будь-яким із пп. 1-4, де вказане CD19+ В-клітинне злоякісне новоутворення являє собою лейкоз або лімфому.
6. Спосіб за п. 5, де вказана лімфома являє собою неходжкінську лімфому (NHL).
7. Спосіб за п. 5, де вказаний лейкоз являє собою гострий лімфобластний лейкоз (ALL).
8. Спосіб за п. 6, де вказана неходжкінська лімфома являє собою дифузну великоклітинну В-клітинну лімфому (DLBCL), фолікулярну лімфому (FL), лімфому мантийних клітин (MCL), лімфому клітин маргінальної зони (MZL), дрібноклітинну лімфому (SLL) або макроглобулінемію Вальденстрема (WM).
9. Спосіб за п. 6, де вказана неходжкінська лімфома являє собою рецидивуючу або рефрактерну неходжкінську лімфому.
10. Спосіб за п. 6, де вказана неходжкінська лімфома являє собою неходжкінську лімфому із експресією CD19.
11. Спосіб за п. 6, де у вказаного пацієнта вже проводили лікування неходжкінської лімфому.
12. Спосіб за п. 6, де для вказаного пацієнта терапія ритуксимабом виявилася неефективною.
13. Спосіб за п. 6, де вказана неходжкінська лімфома не є резистентною до ритуксимабу.
14. Спосіб за п. 6, де вказаному пацієнту проводили трансплантацію аутологічних або алогенних стовбурових клітин.
15. Спосіб за будь-яким із пп. 1-14, де імунокон'югат майтанзиноїду проти CD19 вводять внутрішньовенно.
16. Спосіб за будь-яким з пп. 1-15, де імунокон'югат майтанзиноїду проти CD19 містить антитіло HuB4, кон'юговане із DM4 через лінкер SPDB.
17. Спосіб за будь-яким із пп. 1-16, де імунокон'югат майтанзиноїду проти CD19 має наступну нижченаведену формулу:

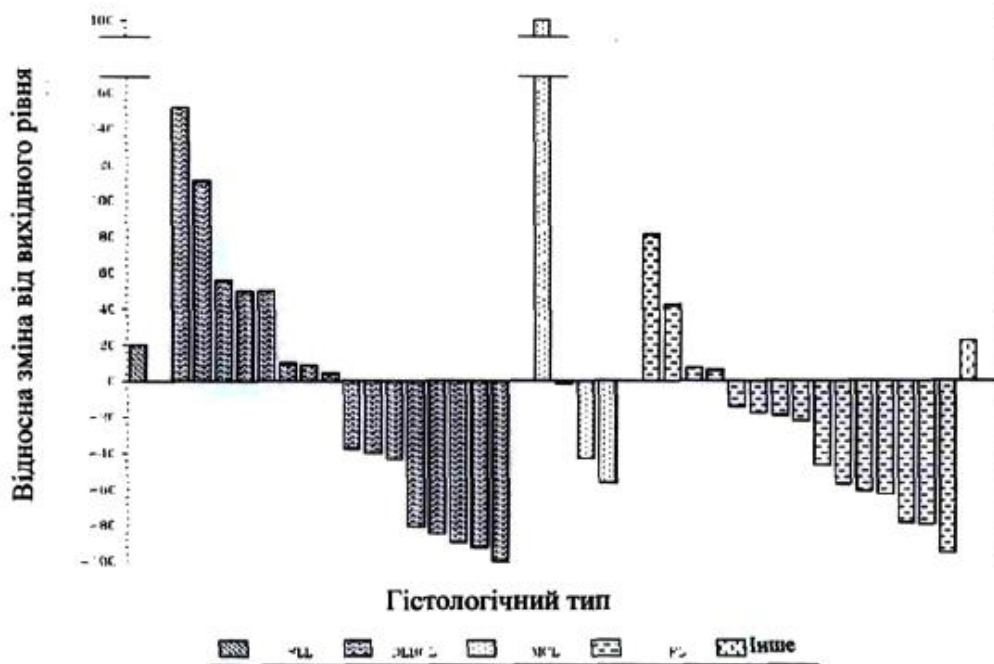


18. Спосіб за будь-яким із пп. 1-16, де антитіло містить легкий ланцюг з послідовністю SEQ ID NO:7 і важкий ланцюг з послідовністю SEQ ID NO:8.
19. Спосіб за п. 16, який **відрізняється** тим, що 3,5 молекул DM4 зв'язані через лінкер SPDB з кожною молекулою антитіла HuB4.
20. Спосіб за будь-яким із пп. 1-19, який включає стадії, на яких вводять пацієнту 4 дози по 55 мг/м² імунокон'югата майтанзиноїду проти CD19, відокремлених в часі одна від одної одним тижнем, і вводять пацієнту 4 подальших дози по 55 мг/м² імунокон'югата майтанзиноїду проти CD19, відокремлених в часі одна від одної двома тижнями.
21. Спосіб за п. 20, в якому антитіло містить легкий ланцюг з послідовністю SEQ ID NO:7 і важкий ланцюг з послідовністю SEQ ID NO:8.
22. Спосіб за п. 20, в якому антитілом є антитіло HuB4.



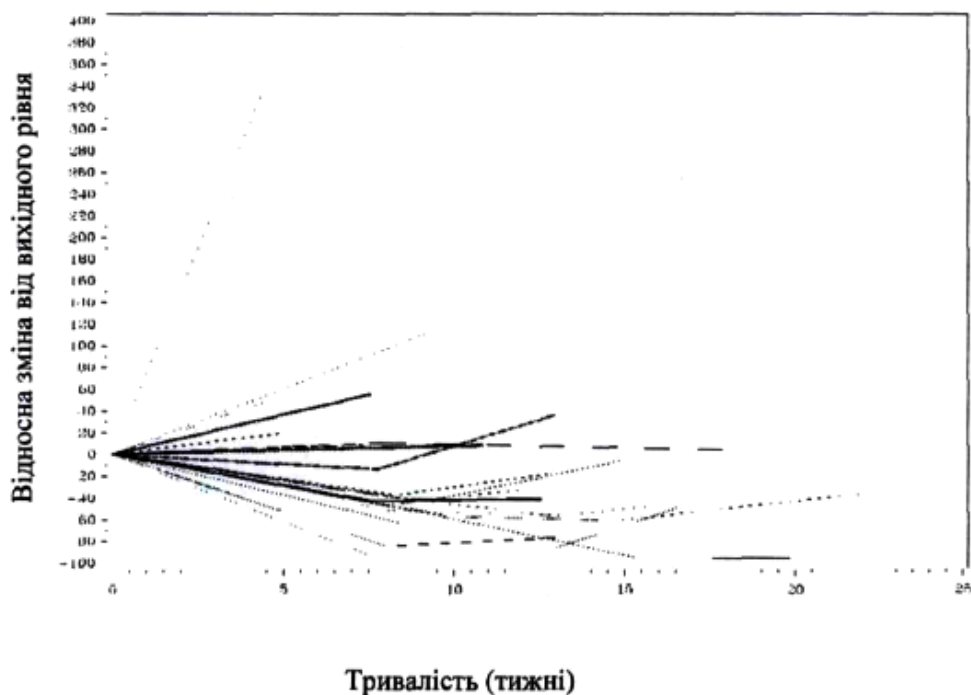
Фиг. 1





Фіг. 3

Число фактично отримуваних груп дослідження=55



Фіг. 4

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601