



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

**(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2014127298, 07.12.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

08.12.2011 US 61/568,640;

05.11.2012 US 61/722,367

(43) Дата публикации заявки: 27.01.2016 Бюл. № 03

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 08.07.2014

(86) Заявка РСТ:

EP 2012/074867 (07.12.2012)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2013/083817 (13.06.2013)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

**БИОТЕСТ АГ (DE),****ИММУНОДЖЕН, ИНК. (US)**

(72) Автор(ы):

**ШУЛЬЦ Грегор (DE),****ОСТЕРРОТ Франк (DE),****ХЕДЕР Томас (DE),****БРЮХЕР Кристоф (DE),****НИМАНН Габриэле (DE),****ЭНГЛИНГ Андре (DE),****УЭРЕК Кристоф (DE),****ДЕЛКЕН Бенжамин (DE),****ВАРТЕНБЕРГ-ДЕМАНД Андреа (DE),****ЦУБЕР Шангаль (DE),****ГУЧЕР Маркус (DE),****БЕРНЕСТЕР Катрин (DE),****КЕНИГ Мартин (DE)****(54) ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОКОНЬЮГАТОВ, МИШЕНЬЮ КОТОРЫХ ЯВЛЯЕТСЯ CD138****(57) Формула изобретения**

1. Способ лечения заболевания, связанного с клетками-мишенями, экспрессирующими CD138, включающий:

введение нуждающемуся в этом индивиду, в частности, человеку, иммуноконъюгата, содержащего

по крайней мере одно сконструированное нацеливающее антитело, мишенями которого являются клетки, экспрессирующие CD138, и

по крайней мере одну эффекторную молекулу, где указанное сконструированное нацеливающее антитело функционально присоединено к указанной эффекторной молекуле с образованием указанного иммуноконъюгата,

где, предпочтительно, по крайней мере часть сконструированного нацеливающего антитела придает свойства изотипа IgG4, где

иммуноконъюгат вводят по схеме введения множественных доз, включающей по крайней мере две дозы, где суммарная доза, вводимая в цикле активного лечения, является суммарной максимально допустимой дозой (AMTD) или частью AMTD, и где указанная AMTD и/или указанная часть превышает дозу, приводящую к ограничивающей дозу токсичности (DLT), если иммуноконъюгат вводят однократной дозой, в том числе по части схемы введения множественной разовой дозы, и/или превышает максимально допустимую дозу (MTD), если иммуноконъюгат вводят

однократной дозой, в том числе по части схемы введения множественной разовой дозы, в указанном цикле активного лечения.

2. Способ по п. 1, где иммуноконъюгат вводят в цикле активного лечения, длящегося 21 день, предпочтительно, по крайней мере три раза в пределах указанных 21 дней.

3. Способ по п. 1, где иммуноконъюгат вводят в равных дозах.

4. Способ по п. 1, где схема введения множественных доз длится 3 недели, и за ней следует период покоя.

5. Способ по п. 4, где во время периода покоя сохраняется выживание без прогрессирования или стабилизация заболевания.

6. Способ по п. 5, где уровень указанного иммуноконъюгата в жидкости организма указанного индивида во время указанного периода покоя составляет по крайней мере 0,5 мкг/мл, по крайней мере 1 мкг/мл, по крайней мере 2 мкг/мл, по крайней мере 3 мкг/мл, 4 мкг/мл, 5 мкг/мл или 6 мкг/мл, и/или где указанный иммуноконъюгат занимает более 80%, более 90%, более 95% CD138 в выделенных клетках-мишенях в пределах от четырех до двадцати четырех часов после завершения введения иммуноконъюгата.

7. Способ по п. 1, где указанным эффектором является майтанзиноид, в частности, DM4, и где общее количество майтанзиноида, вводимое указанному пациенту в пределах 21 дня, составляет более чем 2 мг/м<sup>2</sup>, более чем 3 мг/м<sup>2</sup>, более чем 4 мг/м<sup>2</sup>, более чем 5 мг/м<sup>2</sup>, более чем 6 мг/м<sup>2</sup>, более чем 7 мг/м<sup>2</sup>, более чем 8 мг/м<sup>2</sup>, более чем 9 мг/м<sup>2</sup> или более чем 10 мг/м<sup>2</sup>.

8. Способ по п. 1, где АМТД превышает дозу указанной DLT по крайней мере на 20%, по крайней мере на 30%, по крайней мере на 40%, по крайней мере на 50%, по крайней мере на 60%, по крайней мере на 80%, по крайней мере на 90%, по крайней мере на 100% или по крайней мере на 120%, а указанную МТД по крайней мере на 30%, по крайней мере на 40%, по крайней мере на 50%, по крайней мере на 60%, по крайней мере на 80%, по крайней мере на 90%, по крайней мере на 100%, по крайней мере на 120% или по крайней мере на 140%.

9. Способ по п. 1, где АМТД составляет по крайней мере 240 мг/м<sup>2</sup>, предпочтительно, 300 мг/м<sup>2</sup>, предпочтительно, 360 мг/м<sup>2</sup>, предпочтительно, 420 мг/м<sup>2</sup>, а доза, приводящая к указанной DLT, составляет 200 мг/м<sup>2</sup>.

10. Способ по п. 1, где АМТД составляет по крайней мере 240 мг/м<sup>2</sup>, предпочтительно, 300 мг/м<sup>2</sup>, предпочтительно, 360 мг/м<sup>2</sup>, предпочтительно, 420 мг/м<sup>2</sup>, а указанная МТД составляет по крайней мере 160 мг/м<sup>2</sup> или по крайней мере 180 мг/м<sup>2</sup>.

11. Способ по п. 1, где указанный цикл активного лечения включает указанное введение, проводимое по крайней мере один раз в неделю, предпочтительно, в равных дозах в течение по крайней мере трех недель, и за циклом активного лечения, предпочтительно, следует период покоя, длящийся по крайней мере одну неделю, которые вместе определяют цикл лечения, длящийся по крайней мере 28 дней, и в котором после одного, двух или более циклов лечения достигается по крайней мере стабилизация заболевания.

12. Способ по п. 11, где указанный иммуноконъюгат вводят каждый 3-ий день, каждый 4-ый день, каждый 5-ый день или каждый 6-ой день во время указанного трехнедельного периода.

13. Способ по п. 11 или 12, где по крайней мере стабилизация заболевания сохраняется на протяжении трех, четырех, пяти, шести, семи циклов лечения.

14. Способ по п. 13, где после достижения по крайней мере стабилизации заболевания иммуноконъюгат вводят в качестве поддерживающей терапии менее чем два раза в

пределах указанного цикла активного лечения, предпочтительно, в виде повторяющейся разовой дозы, находящейся между 60 мг/м<sup>2</sup> и 280 мг/м<sup>2</sup>, в том числе составляющей приблизительно 70 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 80 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 90 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 100 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 110 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 120 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 130 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 140 мг/м<sup>2</sup>, 150 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 160 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 170 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 180 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 190 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 200 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 210 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 220 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 230 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 240 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 250 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 260 мг/м<sup>2</sup> и приблизительно 270 мг/м<sup>2</sup>.

15. Способ по п. 14, где по крайней мере выживание без прогрессирования, стабилизация заболевания и/или незначительная ответная реакция достигается в течение более 3 месяцев во время указанной поддерживающей терапии.

16. Способ по п. 1, где введение указанного иммуноконъюгата в виде повторяющейся множественной дозы в указанном цикле активного лечения приводит к суммарному эффективному количеству и первому уровню иммуноконъюгата в жидкости организма индивида, и где, если количество, эквивалентное указанному суммарному эффективному количеству, вводят однократной дозой или повторяющейся разовой дозой в указанном цикле активного лечения, оно приводит ко второму уровню иммуноконъюгата в жидкости организма указанного индивида, где первый уровень равен или ниже второго уровня, например, ниже на более чем 10%, более чем 20% или более чем 30% второго уровня.

17. Способ по п. 16, где цикл активного лечения длится 21 день, и/или повторяющаяся множественная доза состоит из 3 равных, предпочтительно, вводимых с равными интервалами доз, более предпочтительно, вводимых в дни 1, 8 и 15.

18. Способ по п. 16 или 17, где указанное суммарное эффективное количество составляет более чем 200 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 220 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 240 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 260 мг/м<sup>2</sup> или приблизительно 280 мг/м<sup>2</sup>.

19. Способ лечения заболевания, связанного с клетками-мишенями, экспрессирующими CD138, включающий:

введение нуждающемуся в этом пациенту фармацевтической композиции, содержащей иммуноконъюгат и фармацевтически приемлемый носитель, в цикле активного лечения, за которым необязательно следует период покоя, где иммуноконъюгат содержит

по крайней мере одно нацеливающее средство, мишенями которого являются клетки, экспрессирующие CD138, и

по крайней мере одну эффекторную молекулу, где указанное нацеливающее средство функционально присоединено к указанной эффекторной молекуле с образованием указанного иммуноконъюгата, и причем доза иммуноконъюгата, вводимого по крайней мере один раз в неделю, составляет приблизительно 20 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 30 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 40 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 50 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 60 мг/м<sup>2</sup>, 70 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 80 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 90 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 100 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 110 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 120 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 130 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 140 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 150 мг/м<sup>2</sup> или приблизительно 160 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 170 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 180 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 190 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 200 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 210 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 220 мг/м<sup>2</sup>,

приблизительно 230 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 240 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 250 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 260 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 270 мг/м<sup>2</sup> или приблизительно 280 мг/м<sup>2</sup>, и фармацевтическую композицию вводят в течение по крайней мере трех недель отдельно или в комбинации с цитотоксическим средством.

20. Способ по п. 19, где цикл активного лечения длится по крайней мере 21 день, и иммуноконъюгат вводят один раз в неделю в дозе, составляющей от приблизительно 40 мг/м<sup>2</sup> до приблизительно 140 мг/м<sup>2</sup>.

21. Способ по п. 1 или 19, где за указанным введением следуют, после по крайней мере двух 21-дневных циклов лечения, за каждым из которых необязательно следует период покоя, дополнительное введение указанного иммуноконъюгата или фармацевтической композиции в качестве поддерживающей терапии.

22. Способ по п. 21, где поддерживающая терапия включает введение иммуноконъюгата или фармацевтической композиции, содержащей его, (i) один раз каждые три-шесть недель или (ii) в повторяющихся множественных дозах, где каждая отдельная доза иммуноконъюгата меньше на приблизительно 10 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 20 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 30 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 40 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 50 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 60 мг/м<sup>2</sup>, 70 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 80 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 90 мг/м<sup>2</sup> или приблизительно 100 мг/м<sup>2</sup> отдельной дозы основной терапии, и/или причем отдельные дозы вводят с интервалами, превышающими интервалы между отдельными дозами, например, на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 дней.

23. Способ по п. 1 или 19, где введение указанного иммуноконъюгата по схеме введения множественной дозы приводит, через 0-2 ч после завершения введения, к среднему значению уровня в плазме, составляющему по крайней мере 7 мкг/мл, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 40, 50, 60 или 70 мкг/мл.

24. Способ по п. 1 или 19, который, кроме того, включает определение, через 0-4 ч, в том числе приблизительно 1, 2 или 3 часа, после завершения введения указанного иммуноконъюгата или содержащей его фармацевтической композиции, базового уровня (RL) указанного иммуноконъюгата или относящегося к крови параметра эффективности в жидкости организма пациента,

определение при последующем введении указанного иммуноконъюгата, через 0-4 часа после завершения указанного последующего введения, последующего уровня (SL) указанного иммуноконъюгата или относящегося к крови параметра эффективности, сравнение RL с SL,

(i) определение  $RL > SL$ ,

и увеличение суммарной дозы в цикле лечения после указанного последующего введения на 5-100%, в том числе на 10-50% или 20-30%, и/или

(ii) определение  $RL < SL$ ,

и уменьшение суммарной дозы в цикле лечения после указанного последующего введения на 5-100%, в том числе на 10-50% или 20-30%.

25. Способ по п. 1 или 19, который, кроме того, включает определение, через 0-2 ч после завершения введения отдельной дозы указанного иммуноконъюгата или содержащей его фармацевтической композиции, уровня указанного иммуноконъюгата в жидкости организма,

определение, является ли уровень иммуноконъюгата ниже или выше 7 мкг/м<sup>2</sup>, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 мкг/м<sup>2</sup>,

увеличение отдельной дозы в следующем цикле лечения по крайней мере на 10 мг/м<sup>2</sup>,

20 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно на 30 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно на 40 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно на 50 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно на 60 мг/м<sup>2</sup>, 70 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно на 80 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно на 90 мг/м<sup>2</sup> или приблизительно на 100 мг/м<sup>2</sup>, если этот уровень ниже 7 мкг/м<sup>2</sup>, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 мкг/м<sup>2</sup>, или

сохранение или уменьшение отдельной дозы в следующем цикле лечения по крайней мере на 10 мг/м<sup>2</sup>, 20 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 30 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 40 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 50 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 60 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 70 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 80 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 90 мг/м<sup>2</sup> или приблизительно 100 мг/м<sup>2</sup>, если этот уровень выше 7 мкг/м<sup>2</sup>, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 мкг/м<sup>2</sup>,

26. Способ по п. 1 или 19, который, кроме того, включает введение по крайней мере одного цитотоксического средства, в том числе двух или трех, по крайней мере один раз в неделю или один раз в цикле лечения.

27. Способ по п. 26, где указанным цитотоксическим средством является леналидомид и/или дексаметазон.

28. Способ по п. 26 или по любому из пп. 29-41, где указанный индивид не подвергался ранее воздействию иммуноконъюгата, содержащего антитело, мишенями которого являются клетки, экспрессирующие CD138, леналидомида и/или дексаметазона.

29. Способ по п. 26, где указанный индивид ранее подвергался воздействию иммуноконъюгата, содержащего антитело, мишенями которого являются клетки, экспрессирующие CD138, леналидомида и/или дексаметазона.

30. Способ по п. 29, где указанный индивид прореагировал на указанное воздействие иммуноконъюгата, содержащего антитело, мишенями которого являются клетки, экспрессирующие CD138, леналидомида и/или дексаметазона.

31. Способ по п. 30, где указанные экспрессирующие CD138 клетки-мишени резистентны к воздействию иммуноконъюгата, содержащего антитело, мишенями которого являются экспрессирующие CD138 клетки, леналидомида и/или дексаметазона.

32. Способ по п. 29, где указанный индивид перенес рецидив после указанного введения.

33. Способ по п. 26, где леналидомид вводят в дозе, составляющей 5-35 мг, предпочтительно, приблизительно 25 мг, или в дозе, составляющей менее 25, 20, 15 или 10 мг, например, перорально один раз в день в течение 21 дня, и/или в котором дексаметазон вводят в дозе, составляющей 20-50 мг, предпочтительно, приблизительно 40 мг, или в дозе, составляющей менее 40 или 30 мг, например, перорально один раз в день в течение 21 дня.

34. Способ по п. 1 или п. 19, где указанный индивид страдает солидной опухолью, содержащей клетки-мишени, которые экспрессируют CD138, и причем указанная солидная опухоль резистентна к противораковой гормонотерапии или химиотерапии, или индивид перенес рецидив после гормонотерапии или химиотерапии, где указанное введение может приводить к по крайней мере задержке роста опухоли или остановке роста опухоли.

35. Способ по п. 34, где указанный иммуноконъюгат вводят по схеме введения повторяющихся множественных доз с использованием отдельных доз, составляющих 20 мг/м<sup>2</sup> - 160 мг/м<sup>2</sup>.

36. Способ по п. 34, где указанная солидная опухоль является отрицательной по рецепторам эстрогена и/или отрицательной по рецепторам прогестерона и/или отрицательной по Her2/neu.

37. Способ по п. 1 или п. 19, где введению указанного иммуноконъюгата или

фармацевтической композиции предшествует введение неконъюгированного антитела, мишенями которого являются клетки, экспрессирующие CD138, где указанный иммуноконъюгат вводят через 1-6, предпочтительно, через 2-4, часов после завершения введения указанного неконъюгированного антитела.

38. Способ по п. 37, где неконъюгированное антитело вводят в дозе, соответствующей уровню, равному 10-30 мкг/мл иммуноконъюгата в жидкости организма индивида, в частности, уровню в плазме индивида.

39. Способ по п. 38, где вводимая доза соответствует приблизительно разнице между теоретическим и фактическим уровнем указанного иммуноконъюгата в жидкости организма, через 0-2 часа после завершения введения указанного иммуноконъюгата указанному индивиду.

40. Способ по п. 37, где указанное антитело вводят в дозе, составляющей 10-40 мг/м<sup>2</sup>, предпочтительно, 20-30 мг/м<sup>2</sup>.

41. Способ по п. 37, где указанный иммуноконъюгат вводят в отдельной дозе, которая ниже на вплоть до 10 мг/м<sup>2</sup> - 30 мг/м<sup>2</sup> дозы, вводимой без указанного введения указанного неконъюгированного антитела.

42. Набор, содержащий антитело против иммуноконъюгата, описанного в любом из п.п. 1-41, и, в отдельном контейнере, инструкции в отношении того, как определить уровень указанного иммуноконъюгата в жидкости организма, полученной от указанного индивида, посредством добавления указанного антитела в указанную жидкость организма.