

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2022118184, 04.12.2020

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

06.12.2019 US 62/944,809;

17.04.2020 EP 20315186.5;

11.05.2020 US 63/023,198;

10.06.2020 US 63/037,353;

21.10.2020 US 63/094,833

(43) Дата публикации заявки: 27.02.2025 Бюл. № 6

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 06.07.2022

(86) Заявка РСТ:

US 2020/063468 (04.12.2020)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2021/113754 (10.06.2021)

Адрес для переписки:

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

(71) Заявитель(и):

САНОФИ-АВЕНТИС Ю.Эс. ЭлЭлСи (US)

(72) Автор(ы):

РИССЕ, Мари-Лор (FR),

АССЕТ, Гаэль (FR)

(54) **ПРИМЕНЕНИЕ ИЗАТУКСИМАБА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ И/ЛИ
РЕФРАКТЕРНОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ**

(57) Формула изобретения

1. Антитело к CD38, содержащее (а) вариабельный домен тяжелой цепи (V_H), который содержит CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность DYWMQ (SEQ ID NO: 1), CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность TIYPGDGDTGYAQKFQG (SEQ ID NO: 2), и CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность GDYYGSNSLDY (SEQ ID NO: 3), и (b) вариабельный домен легкой цепи (V_L), который содержит CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность KASQDVSTVVA (SEQ ID NO: 4), CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SASRYI (SEQ ID NO: 5), и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность QQHYSPPYT (SEQ ID NO: 6), для применения в способе лечения множественной миеломы у индивидуума, при этом способ предусматривает введение индивидууму антитела к CD38, карфилзомиба и дексаметазона,

где антитело к CD38 вводится в дозе 10 мг/кг, карфилзомиб вводится в дозе 20 мг/м² или 56 мг/м² и дексаметазон вводится в дозе 20 мг,

где индивидуум получил по меньшей мере один предшествующий вид терапии в отношении множественной миеломы, и где лечение продлевает выживаемость без прогрессирования (PFS) и/или общую выживаемость (OS) индивидуума.

2. Антитело к CD38, содержащее (а) вариабельный домен тяжелой цепи (V_H), который содержит CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность DYWMQ (SEQ ID NO: 1), CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность TIYPGDGDTGYAQKFQG (SEQ ID NO: 2), и CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность GDYYGSNSLDY (SEQ ID NO: 3), и (b) вариабельный домен легкой цепи (V_L), который содержит CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность KASQDVSTVVA (SEQ ID NO: 4), CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SASYRYI (SEQ ID NO: 5), и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность QQHYSPPYT (SEQ ID NO: 6), для применения в способе лечения множественной миеломы у индивидуума, при этом способ предусматривает введение индивидууму антитела к CD38, карфилзомиба и дексаметазона,

где антитело к CD38 вводится в дозе 10 мг/кг, карфилзомиб вводится в дозе 20 мг/м² или 56 мг/м² и дексаметазон вводится в дозе 20 мг,

где индивидуум получил по меньшей мере один предшествующий вид терапии в отношении множественной миеломы, и

где индивидуум является отрицательным по минимальному остаточному заболеванию с порогом 10^{-5} или меньше после лечения.

3. Антитело к CD38, содержащее (а) вариабельный домен тяжелой цепи (V_H), который содержит CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность DYWMQ (SEQ ID NO: 1), CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность TIYPGDGDTGYAQKFQG (SEQ ID NO: 2), и CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность GDYYGSNSLDY (SEQ ID NO: 3), и (b) вариабельный домен легкой цепи (V_L), который содержит CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность KASQDVSTVVA (SEQ ID NO: 4), CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SASYRYI (SEQ ID NO: 5), и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность QQHYSPPYT (SEQ ID NO: 6), для применения в способе лечения множественной миеломы у индивидуума, при этом способ предусматривает введение индивидууму антитела к CD38, карфилзомиба и дексаметазона,

где антитело к CD38 вводится в дозе 10 мг/кг, карфилзомиб вводится в дозе 20 мг/м² или 56 мг/м² и дексаметазон вводится в дозе 20 мг,

где индивидуум получил по меньшей мере один предшествующий вид терапии в отношении множественной миеломы, и

где у индивидуума имеется почечная недостаточность в начале лечения.

4. Антитело к CD38 для применения по любому из пп. 1-3, где индивидуум получил 1-3 предшествующих вида терапии в отношении множественной миеломы, и где лечение продлевает выживаемость без прогрессирования (PFS) и/или общую выживаемость (OS) индивидуума.

5. Антитело к CD38 для применения по любому из пп. 1-3, где индивидуум получил 1-3 предшествующих вида терапии в отношении множественной миеломы.

6. Антитело к CD38 для применения по любому из пп. 1-3, где индивидуум получил более трех предшествующих видов терапии в отношении множественной миеломы.

7. Антитело к CD38 для применения по любому из пп. 1-3, где индивидуум получил предшествующий вид терапии с помощью ингибитора протеасом.

8. Антитело к CD38 для применения по любому из пп. 1-3, где индивидуум получил предшествующий вид терапии с помощью иммуномодулирующего средства.

9. Антитело к CD38 для применения по любому из пп. 1-3, где у индивидуума классифицирована стадия I или стадия II согласно пересмотренной Международной системе стадирования для множественной миеломы (R-ISS) в начале лечения.

10. Антитело к CD38 для применения по любому из пп. 1-3, где у индивидуума классифицирована стадия III согласно R-ISS в начале лечения.

11. Антитело к CD38 для применения по любому из пп. 1-3, где у индивидуума не проведена классификация согласно R-ISS в начале лечения.

12. Антитело к CD38 для применения по любому из пп. 1-3, где у индивидуума имеются одна или несколько цитогенетических аномалий, выбранных из группы, состоящей из del(17p), t(4;14) и t(14;16).

13. Антитело к CD38 для применения по любому из пп. 1 или 2, где у индивидуума имеется почечная недостаточность в начале лечения.

14. Антитело к CD38 для применения по любому из пп. 1-3, где возраст индивидуума составляет от 65 лет до менее чем 75 лет в начале лечения.

15. Антитело к CD38 для применения по любому из пп. 1-3, где возраст индивидуума составляет 75 лет или больше в начале лечения.

16. Антитело к CD38 для применения по любому из пп. 1-3, где антитело к CD38 содержит вариабельную область тяжелой цепи (V_H), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и вариабельную область легкой цепи (V_L), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 9.

17. Антитело к CD38 для применения по любому из пп. 1-3, где антитело к CD38 представляет собой изатуксимаб.

18. Антитело к CD38 для применения по любому из пп. 1-3, где антитело к CD38, карфилзомиб и дексаметазон вводятся в первом 28-дневном цикле,

где антитело к CD38 вводится в дозе 10 мг/кг в дни 1, 8, 15 и 22 первого 28-дневного цикла, карфилзомиб вводится в дозе 20 мг/м² в дни 1 и 2 и в дозе 56 мг/м² в дни 8, 9, 15 и 16 первого 28-дневного цикла и дексаметазон вводится в дозе 20 мг в дни 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 и 23 первого 28-дневного цикла.

19. Антитело к CD38 для применения по п. 18, где антитело к CD38, карфилзомиб и дексаметазон дополнительно вводятся в одном или нескольких 28-дневных циклах после первого 28-дневного цикла,

где антитело к CD38 вводится в дозе 10 мг/кг в дни 1 и 15 одного или нескольких 28-дневных циклов после первого 28-дневного цикла, карфилзомиб вводится в дозе 56 мг/м² в каждый из дней 1, 2, 8, 9, 15 и 16 одного или нескольких одного или нескольких 28-дневных циклов после первого 28-дневного цикла и дексаметазон вводится в дозе 20 мг в дни 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 и 23 одного или нескольких одного или нескольких 28-дневных циклов после первого 28-дневного цикла.

20. Антитело к CD38 для применения по любому из пп. 1 или 3, где индивидуум является отрицательным по MRD с порогом 10⁻⁵ или меньше после лечения.

21. Способ лечения индивидуума-человека, у которого имеется множественная миелома, предусматривающий введение индивидууму антитела к CD38, содержащего (а) вариабельный домен тяжелой цепи (V_H), который содержит CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность DYWMQ (SEQ ID NO: 1), CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность TIYPGDGDTGYAQKFQG (SEQ ID NO: 2), и CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность GDYYGSNSLDY (SEQ ID NO: 3), и (b) вариабельный домен легкой цепи (V_L), который содержит CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность KASQDVSTVVA (SEQ ID NO: 4), CDR-L2,

содержащую аминокислотную последовательность SASYRYI (SEQ ID NO: 5), и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность QQHYSPPYT (SEQ ID NO: 6), карфилзомиба и дексаметазона,

где антитело к CD38 вводят в дозе 10 мг/кг, карфилзомиб вводят в дозе 20 мг/м² или 56 мг/м² и дексаметазон вводят в дозе 20 мг,

где индивидуум получил по меньшей мере один предшествующий вид терапии в отношении множественной миеломы, и

где лечение продлевает выживаемость без прогрессирования (PFS) индивидуума.

22. Способ по п. 21, где лечение продлевает общую выживаемость (OS) индивидуума.

23. Способ лечения индивидуума-человека, у которого имеется множественная миелома, предусматривающий введение индивидууму антитела к CD38, содержащего (а) вариабельный домен тяжелой цепи (V_H), который содержит CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность DYWMQ (SEQ ID NO: 1), CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность TIYPGDGDTGYAQKFQG (SEQ ID NO: 2), и CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность GDYYGSNSLDY (SEQ ID NO: 3), и (b) вариабельный домен легкой цепи (V_L), который содержит CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность KASQDVSTVVA (SEQ ID NO: 4), CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SASYRYI (SEQ ID NO: 5), и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность QQHYSPPYT (SEQ ID NO: 6), карфилзомиба и дексаметазона,

где антитело к CD38 вводят в дозе 10 мг/кг, карфилзомиб вводят в дозе 20 мг/м² или 56 мг/м² и дексаметазон вводят в дозе 20 мг,

где индивидуум получил по меньшей мере один предшествующий вид терапии в отношении множественной миеломы, и

где лечение продлевает общую выживаемость (OS) индивидуума.

24. Способ лечения индивидуума-человека, у которого имеется множественная миелома, предусматривающий введение индивидууму антитела к CD38, содержащего (а) вариабельный домен тяжелой цепи (V_H), который содержит CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность DYWMQ (SEQ ID NO: 1), CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность TIYPGDGDTGYAQKFQG (SEQ ID NO: 2), и CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность GDYYGSNSLDY (SEQ ID NO: 3), и (b) вариабельный домен легкой цепи (V_L), который содержит CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность KASQDVSTVVA (SEQ ID NO: 4), CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SASYRYI (SEQ ID NO: 5), и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность QQHYSPPYT (SEQ ID NO: 6), карфилзомиба и дексаметазона,

где антитело к CD38 вводят в дозе 10 мг/кг, карфилзомиб вводят в дозе 20 мг/м² или 56 мг/м² и дексаметазон вводят в дозе 20 мг,

где индивидуум получил по меньшей мере один предшествующий вид терапии в отношении множественной миеломы, и

где индивидуум является отрицательным по минимальному остаточному заболеванию с порогом 10⁻⁵ или меньше после лечения.