



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020008375-5 A2



* B R 1 1 2 0 2 0 0 0 8 3 7 5 A 2 *

(22) Data do Depósito: 01/11/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 06/10/2020

(54) Título: MÉTODOS DE REDUZIR EFEITOS COLATERAIS DE TERAPIA CONJUGADA COM FÁRMACOS DE ANTICORPO ANTI-CD30

(51) Int. Cl.: A61K 47/68; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 01/10/2018 US 62/739,635; 01/11/2017 US 62/580,261.

(71) Depositante(es): SEATTLE GENETICS, INC..

(72) Inventor(es): THOMAS MANLEY; NEIL JOSEPHSON.

(86) Pedido PCT: PCT US2018058613 de 01/11/2018

(87) Publicação PCT: WO 2019/089870 de 09/05/2019

(85) Data da Fase Nacional: 28/04/2020

(57) Resumo: A presente invenção refere-se, de modo geral, a métodos para melhorar eventos adversos em indivíduos com linfoma de células T maduras e que estão recebendo tratamento com um conjugado de fármacos de anticorpo anti-CD30 em combinação com quimioterapia associada. Os eventos adversos incluem neuropatia periférica e neutropenia.

"MÉTODOS PARA REDUZIR EFEITOS COLATERAIS DE TERAPIA CONJUGADA COM FÁRMACOS DE ANTICORPO ANTI-CD30".

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

[001] O presente pedido reivindica o benefício de prioridade do pedido de patente provisório nº US 62/580.261, depositado em 01 de novembro de 2017, e pedido de patente provisório nº US 62/739.635, depositado em 01 de outubro de 2018, cada um dos quais é incorporado ao presente documento a título de referência.

CAMPO DA INVENÇÃO

[002] A presente invenção se refere, em geral, a métodos para reduzir efeitos adversos, tais como neutropenia e neuropatia periférica em indivíduos com linfoma de células T maduras que recebem terapia de conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30, opcionalmente em combinação com um regime quimioterapêutico de ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona.

ANTECEDENTES

[003] Os linfomas de células T são um subconjunto de linfomas não-Hodgkin agressivos (NHL) que compreendem aproximadamente de 10 a 15% de todos os casos de NHL recém-diagnosticados nos Estados Unidos. De acordo com o esquema de classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2008, há 18 subtipos de neoplasias de células exterminadoras naturais (NK) e T maduras (Swerdlow 2008). Sabe-se que vários subtipos de linfomas de células NK e T expressam o marcador de superfície celular CD30; de forma mais notável, sALCL, em que a expressão de CD30 é uma característica do diagnóstico (Savage 2008).

[004] Os linfomas de células T maduras positivas para CD30, incluindo sALCL, linfoma de células T periférico - não especificado de outra forma (PTCL-NOS), linfoma de células T angioimunoblastico

(AITL) e outros, são neoplasias linfoides agressivas que geralmente apresentam doença sintomática de estágio avançado. Esses linfomas de difícil tratamento são frequentemente agrupados para inscrição em ensaios clínicos com base em seus resultados universalmente deprimentes. A sobrevida global (OS) de cinco anos no Estudo Internacional de Linfoma de Células T/Exterminadoras Naturais e Células T Periféricas com mais de 1.300 pacientes foi ruim e variou de 12 a 49%, dependendo do subtipo histológico (Vose 2008). A sobrevida livre de falha de cinco anos, definida como o tempo desde o diagnóstico inicial até a progressão, a recidiva após a resposta ou a morte resultante de qualquer causa, variou de 6 a 36%. Outros estudos relataram taxas de CR para terapia com ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona (CHOP) entre 40 a 50% (Mercadal 2008; Simon 2010). Esses dados confirmam 2 necessidades distintas não atendidas. Primeiro, há uma falha na indução de uma alta taxa de remissões completas iniciais (CRs) e, segundo, os pacientes que respondem à quimioterapia combinada vivenciam a progressão da doença a uma taxa inaceitavelmente alta. Aumentar a proporção de pacientes que atingem e mantêm CRs pode resultar em uma melhora clinicamente significativa na sobrevida livre de progressão (PFS) e na OS.

[005] O tratamento da primeira linha de neoplasias de células NK e células T maduras é dependente do subtipo de doença e inclui frequentemente ensaios clínicos como a opção terapêutica preferencial (NCCN 2013). Para a maioria dos subtipos, regimes de quimioterapia de múltiplos agentes baseados em antraciclina, tal como CHOP, são comumente utilizados. A exceção notável é o linfoma extranodal de células NK/T, nasais e não nasais, em que são empregados esquemas de quimiorradioterapia simultâneos.

[006] Embora não tenham sido realizados estudos randomizados para estabelecer o uso de CHOP em pacientes com neoplasias de

células T maduras positivas para CD30, esse é o regime mais comumente usado no tratamento de primeira linha desses pacientes. Os resultados do Estudo Internacional de Linfoma de Células T/Exterminadoras Naturais e Células T Periféricas indicam que mais de 85% dos pacientes foram tratados com um regime de quimioterapia de múltiplos agentes à base de antraciclina (Vose 2008). Em estudos publicados que compararam novas abordagens de tratamento a um padrão de atendimento estabelecido, o CHOP administrado a cada 3 semanas (CHOP-21) foi usado como braço de controle (Simon 2010). Além disso, as diretrizes publicadas recomendam a inscrição em um ensaio clínico ou CHOP como opções de tratamento de primeira linha apropriadas para pacientes com diagnóstico de "linfoma periférico de células T não cutâneo" (NCCN 2013). As diretrizes apoiam a administração de 6 ciclos de terapia com CHOP para pacientes com doença em estágios I e II e a pontuação do Índice Prognóstico Internacional (IPI) de 0 a 2 e 6 a 8 ciclos de terapia com CHOP para pacientes em fases I e II com pontuação de IPI de 3 a 5 e todos os pacientes em estágios III e IV (Schmitz 2010; NCCN 2013). A comparação de ensaios clínicos não randomizados não suporta uma diferença de atividade entre 6 ou 8 ciclos de CHOP, com 6 a 8 ciclos comumente empregados na prática clínica (Coiffier 2002; Schmitz 2010). Conforme acima mencionado, a resposta à quimioterapia com CHOP é subideal, com taxas de CR na faixa de aproximadamente 40 a 50% e taxas de resposta geral de aproximadamente 75% (Mercadal 2008; Simon 2010; Dearden 2011). As estimativas do resultado a longo prazo na população de linfoma de células T maduras, independentemente da estrutura principal da quimioterapia de múltiplos agentes à base de antraciclina, são abaixo do ideal com uma EFS ou PFS mediana de 12 a 18 meses e uma OS mediana inferior a 4 anos (dependendo do subtipo histológico e da pontuação de IPI).

[007] A alta taxa de progressão subsequente da doença entre os pacientes que responderam à terapia de primeira linha levou alguns pesquisadores a empregar transplante autólogo de células-tronco (SCT) como um meio de melhorar os resultados a longo prazo; no entanto, nenhum estudo randomizado foi realizado. As diretrizes nacionais e internacionais apoiam a observação, um ensaio clínico ou o uso de SCT autólogo como opções aceitáveis para pacientes que atingem uma CR após a terapia de primeira linha (Dearden 2011; NCCN 2013).

[008] A segurança clínica e a atividade de brentuximab vedotina a 1,8 mg/kg administrada a cada 3 semanas foram avaliadas em um estudo de fase 2 essencial de pacientes com sALCL com recidiva ou refratário (Estudo SG035-0004). Nesse estudo, todos os pacientes haviam recebido anteriormente pelo menos 1 regime anterior de quimioterapia sistêmica de múltiplos agentes com intenção curativa. A maioria dos pacientes teve diagnóstico de doença negativa para ALK (72%); em relação à terapia mais recente, 50% dos pacientes eram refratários. Além disso, aproximadamente 60% dos pacientes apresentaram doença refratária primária, definida como falha em alcançar uma remissão completa (CR) com terapia de primeira linha ou progressão dentro de 3 meses após o término da terapia de primeira linha, e 22% dos pacientes nunca alcançaram uma resposta com qualquer terapia anterior. Nesse estudo de pacientes altamente refratários, a taxa de resposta objetiva (CR + PR) foi de 86%, com 57% dos pacientes atingindo uma CR (Pro 2012). A duração mediana da resposta foi de 12,6 meses e, no subconjunto de pacientes que atingiram uma CR, a duração mediana da resposta foi de 13,2 meses. O brentuximab vedotina foi geralmente bem-tolerado, com efeitos colaterais gerenciáveis.

SUMÁRIO

[009] A presente invenção fornece métodos melhorados para

administrar um conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 e reduzir eventos adversos em um indivíduo com um linfoma de células T maduras e que recebe terapia de conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30. Em algumas modalidades, o conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 é administrado em combinação com um regime de quimioterapia. Contempla-se que o regime terapêutico possa incluir produtos quimioterapêuticos conhecidos no campo de tratamento de câncer. Produtos quimioterapêuticos exemplificativos são divulgados em mais detalhes na Descrição Detalhada. Em várias modalidades, os métodos do presente documento incluem tratamento que compreende uma quimioterapia que consiste essencialmente em ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona (CHP). Em algumas modalidades, efeitos colaterais, tal como neuropatia periférica, são reduzidos ajustando-se a quantidade e/ou a cronologia do conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30. Em outras modalidades, efeitos colaterais incluindo neutropenia, neutropenia febril ou infecção são reduzidos por coadministração do conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 com um fator estimulador de granulopoiese.

[0010] Em um aspecto, a descrição fornece um método para administrar um conjugado de fármaco com anti-CD30, por exemplo, brentuximab vedotina, a um indivíduo que tem um linfoma de células T maduras a uma dose de 1,8 mg/kg administrada, por exemplo, a cada duas semanas. O linfoma de células T maduras pode ser mais particularmente diagnosticado como, por exemplo, linfoma de células T periférico (PTCL), organismos de PTCL tipicamente manifestando-se como envolvimento nodal, linfoma de células T angioimmunoblástico, linfomas de células grandes anaplásicas, linfoma de células T periférico não especificado de outra forma, linfoma de células T semelhante a paniculite subcutânea, linfoma de células T gama-delta hepatoesplênico, linfoma de células T intestinal do tipo enteropatia e tipo

nasal de linfoma de células T extranodal.

[0011] Em várias modalidades, a descrição fornece um método para tratar um indivíduo com um linfoma de células T maduras que exibiu neuropatia periférica de Grau 2 ou superior após iniciar o tratamento com uma terapia combinada que compreende um conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 a uma dose de 1,8 mg/kg em combinação com uma quimioterapia que consiste essencialmente em ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona (CHP) a cada três semanas, que compreende a administração de conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 a uma dose de 0,9 mg/kg a 1,2 mg/kg. Em várias modalidades, o indivíduo exibe neuropatia periférica de Grau 2 ou Grau 3.

[0012] Em várias modalidades, quando o indivíduo exibe neuropatia de Grau 3, a administração de conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 é retida até que a neuropatia periférica diminua para Grau 2 ou menos e, então, 0,9 mg/kg a 1,2 mg/kg de conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 é administrado. Em várias modalidades, quando o indivíduo exibe neuropatia de Grau 3, a administração de conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 é reduzida, opcionalmente, para 0,9 a 1,2 mg/kg, até que a neuropatia periférica diminua para Grau 2 ou menos e, em seguida, 0,9 mg/kg para 1,2 mg/kg de conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 é administrado ou mantido.

[0013] Em várias modalidades, o indivíduo exibiu neuropatia periférica de Grau 2 ou 3 após iniciar a terapia conjugada de fármaco com anticorpo anti-CD30 a uma dose de 1,8 mg/kg em combinação com uma quimioterapia que consiste essencialmente em terapia com ciclofosfamida (C), doxorrubicina (H) e prednisona (P), de preferência, o conjugado de anticorpo anti-CD30 é o brentuximab vedotina administrado a cada três semanas.

[0014] Em várias modalidades, a dose de conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 é aumentada de 0,9 mg/kg a 1,8 mg/kg ou 1,2 mg/kg após a neuropatia periférica de Grau 2 ou Grau 3 melhorar para Grau 1 ou menos. Em várias modalidades, quando a administração do conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 é de 1,2 mg/kg, a administração pode ser a cada duas semanas, até um máximo de 120 mg a cada duas semanas.

[0015] Em várias modalidades, a descrição fornece um método para tratar um indivíduo que tem um linfoma de células T maduras que exibiu neuropatia periférica de Grau 2 ou maior após iniciar o tratamento com a terapia que compreende um conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 a uma dose de 1,8 mg/kg ou mais, que compreende administrar o conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 a uma dose de 0,9 mg/kg a 1,2 mg/kg. Em várias modalidades, o indivíduo exibe neuropatia periférica de Grau 2 ou Grau 3.

[0016] Em várias modalidades, quando o indivíduo exibe neuropatia de Grau 3, a administração de conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 é retida até que a neuropatia periférica diminua para Grau 2 ou menos e, então, 0,9 mg/kg a 1,2 mg/kg de conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 é administrado. Em várias modalidades, quando o indivíduo exibe neuropatia de Grau 3, a administração de conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 é reduzida, opcionalmente, para 0,9 a 1,2 mg/kg, até que a neuropatia periférica diminua para Grau 2 ou menos e, em seguida, 0,9 mg/kg para 1,2 mg/kg de conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 é administrado.

[0017] Em várias modalidades, a dose de conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 é aumentada de 0,9 a 1,2 mg/kg para 1,8 mg/kg ou 1,2 mg/kg após a neuropatia periférica de Grau 2 ou Grau 3 melhorar para Grau 1 ou menos, em que, se a dose é aumentada para 1,8 mg/kg, a administração é, opcionalmente, combinada com uma

quimioterapia que consiste essencialmente em terapia com ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona, de preferência o conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 é o brentuximab vedotina, administrado a cada três semanas.

[0018] Em várias modalidades, o linfoma de células T maduras é linfoma de células T periférico (PTCL). Em várias modalidades, quando o linfoma de células T maduras é PTCL, e em que, se o indivíduo for diagnosticado com neuropatia motora periférica de Grau 2 ou superior após iniciar o tratamento com uma terapia combinada que compreende um conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 a uma dose de 1,8 mg/kg a cada três semanas em combinação com uma quimioterapia que consiste essencialmente em ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona (CHP), a dose do conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 será reduzida para 1,2 mg/kg.

[0019] Em várias modalidades, quando o linfoma de células T maduras é linfoma de células T periférico e em que, se o indivíduo for diagnosticado com neuropatia sensorial periférica de Grau 3 ou superior após o início do tratamento com uma terapia combinada que compreende um conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 a uma dose de 1,8 mg/kg a cada três semanas em combinação com uma quimioterapia que consiste essencialmente em ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona (CHP), a dose do conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 é reduzida para 1,2 mg/kg.

[0020] Em várias modalidades, o PTCL é selecionado a partir do grupo que consiste em linfoma anaplásico sistêmico de células grandes (sALCL), linfoma de células T angioimunoblástico (AITL), linfoma de células T periférico não especificado de outra forma (PTCL-NOS), Leucemia/Linfoma de células T de Adulto (ATLL), linfoma de células T associado a enteropatia (EATL) e linfoma de células T hepatoesplênico.

[0021] Em várias modalidades, o PTCL é um sALCL. Em várias

modalidades, o sALCL é selecionado a partir do grupo que consiste em sALCL de linfoma anaplásico positivo para quinase (ALK+) e sALCL de linfoma anaplásico negativo para quinase (ALK-). Em várias modalidades, o sALCL é um sALCL ALK+. Em várias modalidades, o sALCL é um sALCL ALK-.

[0022] Em várias modalidades, o PTCL não é um sALCL. Em várias modalidades, o PTCL é selecionado a partir do grupo que consiste em linfoma de células T angioimunoblastico (AITL), linfoma de células T periférico não especificado de outra forma (PTCL-NOS), leucemia/linfoma de células T de adulto (ATLL), linfoma de células T associado à enteropatia (EATL) e linfoma de células T hepatosplênico.

[0023] Em várias modalidades, o PTCL não é um AITL. Em várias modalidades, o PTCL é selecionado a partir do grupo que consiste em linfoma anaplásico sistêmico de células grandes (sALCL), linfoma de células T periférico não especificado de outra forma (PTCL-NOS), leucemia/linfoma de células T de adulto (ATLL), linfoma de células T associado à enteropatia (EATL) e linfoma de células T hepatosplênico.

[0024] Em várias modalidades, o indivíduo tem uma pontuação no Índice Prognóstico Internacional (IPI) de 0 ou 1. Em várias modalidades, o indivíduo tem uma pontuação no Índice Prognóstico Internacional (IPI) ≥ 2 . Em várias modalidades, o indivíduo tem uma pontuação no Índice Prognóstico Internacional (IPI) de 2 ou 3. Em várias modalidades, o indivíduo tem uma pontuação no Índice Prognóstico Internacional (IPI) ≥ 4 . Em várias modalidades, o indivíduo tem uma pontuação no Índice Prognóstico Internacional (IPI) de 4 ou 5.

[0025] Em várias modalidades, o indivíduo tem um status de ECOG de base de referência de 0 ou 1. Em várias modalidades, o indivíduo tem um status de ECOG de base de referência de 2.

[0026] Em várias modalidades, o indivíduo é recentemente diagnosticado com PTCL e/ou não foi tratado anteriormente para um

câncer hematológico. Em várias modalidades, o indivíduo foi tratado anteriormente para um câncer hematológico. Em várias modalidades, o câncer apresentou recidiva ou é refratário.

[0027] Em várias modalidades, o PTCL é um PTCL de estágio III ou estágio IV.

[0028] Em várias modalidades, o PTCL é um tumor de PTCL que expressa CD30. Em várias modalidades, o PTCL é um PTCL que expressa CD30 e a expressão de CD30 é $\geq 10\%$ de células de linfoma.

[0029] Em várias modalidades, a expressão de CD30 é medida por um teste aprovado pela FDA. Testes exemplificativos incluem avaliação de patologia local em um laboratório qualificado para CD30; Positividade para CD30 confirmada na biópsia diagnóstica por imuno-histoquímica. Os três critérios a seguir são usados para determinar a positividade para CD30:

1) CD30 detectado em 10% ou mais de células neoplásicas (nos casos em que a enumeração de células neoplásicas não era possível, linfócitos totais podem ter sido utilizados).

2) coloração de CD30 em qualquer intensidade acima do fundo, e

3) membranosa, citoplasmática e/ou padrão de Golgi de expressão de antígeno de CD30.

[0030] Em várias modalidades, a neuropatia é medida periodicamente com o uso de ensaios padrão conhecidos na técnica.

[0031] Em várias modalidades, as doses do conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 podem ser reduzidas se o paciente experimentar comprometimento renal ou hepático. Em várias modalidades, se o indivíduo experimentar comprometimento hepático suave (Child-Pugh A), a dose será reduzida para aproximadamente 1,2 mg/kg e será administrada a cada 2 semanas, até um máximo de 120 mg (dependendo do peso do paciente) administrada a cada 2 semanas.

[0032] Em várias modalidades, se o conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 (ADC) for administrado a 1,8 mg/kg com terapia combinada de CHP, a terapia combinada será administrada a cada três semanas. Em várias modalidades, a terapia combinada é administrada no dia 1 de um ciclo de 21 dias. Em várias modalidades, a terapia combinada de ADC + CHP é administrada por até oito ciclos. Em várias modalidades, a terapia combinada de ADC + CHP é administrada por seis a oito ciclos. Em várias modalidades, a terapia de A + CHP é administrada por 4, 5, 6, 7 ou 8 ciclos. Opcionalmente, o indivíduo recebe um conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 de agente único, por exemplo, brentuximab vedotina, por oito a 10 ciclos adicionais por um total de 16 ciclos.

[0033] Em várias modalidades, a terapia combinada ou com ADC é administrada até que uma varredura de PET determine que não há tumor ou progressão de tumor.

[0034] Em várias modalidades, a neuropatia é neuropatia motora periférica ou neuropatia sensorial periférica. Em várias modalidades, a terapia combinada ou com ADC reduz um ou mais sintomas de neuropatia periférica selecionados a partir do grupo que consiste em parestesia, hipoestesia, polineuropatia, fraqueza muscular e polineuropatia desmielinizante.

[0035] Em várias modalidades, a dose de conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 é retardada em uma semana ou duas semanas se aparecer neuropatia periférica, e a terapia combinada ou com ADC é continuada quando a neuropatia for resolvida ou determinada ser de Grau 2 ou menos ou Grau 1 ou menos.

[0036] Em um segundo aspecto, a descrição fornece um método para tratar um linfoma de células T maduras em um indivíduo que compreende coadministrar um conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30, opcionalmente com uma quimioterapia, com um fator

estimulador de granulopoiese no início, ou na primeira administração, da terapia de conjugado de fármaco com anticorpo, por exemplo, como profilaxia primária. Em várias modalidades, o fator estimulador de granulopoiese pode ser usado também em combinação com qualquer regime quimioterapêutico padrão ou modificado, por exemplo, tal como uma terapia de primeira linha. Por exemplo, o tratamento no início da terapia, por exemplo, como profilaxia primária, inclui em que o fator estimulador de granulopoiese é administrado de 1 dia a 7 dias após o início ou a primeira administração da terapia, por exemplo, terapia combinada ou com ADC. Em várias modalidades, o fator estimulador de granulopoiese é administrado de 2 dias a 5 dias após o início ou a primeira administração da terapia, por exemplo, terapia combinada ou com ADC. Em algumas modalidades, o fator estimulador de granulopoiese é administrado no mesmo dia que a terapia combinada ou com ADC.

[0037] Em várias modalidades, é fornecido no presente documento um método para tratar um linfoma de células T maduras em um indivíduo que compreende administrar uma terapia combinada que compreende um conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 em combinação com uma quimioterapia que consiste essencialmente em ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona (CHP) e administrar profilaticamente um fator estimulador de granulopoiese, em que o fator estimulador de granulopoiese é administrado com o início da terapia combinada.

[0038] Em várias modalidades desse segundo aspecto, o método é para reduzir a incidência de neutropenia ou neutropenia febril em um indivíduo com linfoma de células T maduras e que recebe terapia que compreende conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30, opcionalmente em combinação com uma quimioterapia. Em várias modalidades, a descrição fornece um método para reduzir a incidência

de neutropenia em um indivíduo com linfoma de células T maduras e que recebe uma terapia combinada que compreende um conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 em combinação com uma quimioterapia que consiste essencialmente em ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona (CHP) que compreende administrar ao indivíduo um fator estimulador de granulopoiese, em que o fator estimulador de granulopoiese é administrado com o início da terapia combinada.

[0039] Em várias modalidades desse segundo aspecto, o método é para diminuir a incidência de infecção ou para diminuir a incidência de outros eventos adversos, em um indivíduo com linfoma de células T maduras e que recebe terapia que compreende conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30, opcionalmente em combinação com quimioterapia. Em várias modalidades, a descrição fornece um método para diminuir a incidência de infecção em um indivíduo com linfoma de células T maduras e receber uma terapia combinada que compreende um conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 em combinação com uma quimioterapia que consiste essencialmente em ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona (CHP) que compreende administrar ao indivíduo de um fator estimulador de granulopoiese em uma quantidade eficaz para reduzir infecções, em que o fator estimulador de granulopoiese é administrado com o início da terapia combinada.

[0040] Em várias modalidades, contempla-se que o conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 seja brentuximab vedotina.

[0041] Em várias modalidades, o fator estimulador de granulopoiese é administrado de 1 dia a 7 dias, ou de 1 dia a 5 dias, ou de 2 dias a 5 dias, após uma segunda ou subsequente administração da terapia. Em algumas modalidades, o fator estimulador de granulopoiese é administrado no mesmo dia que a segunda ou subsequente administração da terapia combinada ou com ADC.

[0042] Em várias modalidades, o fator estimulador de granulopoiese é administrado a um indivíduo que não recebeu anteriormente uma terapia conjugada de fármaco com anticorpo anti-CD30 ou a um indivíduo antes de o indivíduo experimentar neutropenia emergente do tratamento. Em várias modalidades, o indivíduo não experimentou neutropenia de graus 3 e 4 emergente do tratamento após a administração da terapia combinada ou com ADC.

[0043] Em várias modalidades, o fator estimulador de granulopoiese é o fator estimulador de colônia de granulócito (GCSF). Em várias modalidades, o GCSF é um GCSF de ação prolongada ou não é um GCSF de ação prolongada. Em várias modalidades, o fator estimulador de granulopoiese é o fator estimulador de colônia de monócito de granulócito (GM-CSF). Em várias modalidades, o GCSF é de ação prolongada e é administrado em uma dose única 1, 2 ou 3 dias após o início da terapia combinada ou com ADC. Em várias modalidades, o fator estimulante é GMCSF, ou o GCSF não tem ação prolongada, e é administrado em múltiplas doses (por exemplo, múltiplas doses diárias) a partir de 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7 dias após o início da terapia por um período de pelo menos 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou mais dias. Em várias modalidades, o fator estimulador da granulopoiese é pegfilgrastim ou filgrastim.

[0044] Em várias modalidades, o conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30, opcionalmente em combinação com uma quimioterapia que consiste essencialmente em ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona (CHP), é administrado a cada 3 semanas.

[0045] Em várias modalidades, o conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 é administrado no dia 1 de um ciclo de 21 dias. Em várias modalidades, o método compreende ainda administrar uma quimioterapia que consiste essencialmente em ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona (CHP) como uma terapia combinada, de

preferência o conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 é brentuximab vedotina, no mesmo dia que o conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30.

[0046] Em várias modalidades, o anticorpo anti-CD30 do conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 compreende i) uma CDR1 de cadeia pesada estabelecida na SEQ ID NO: 4, uma CDR2 de cadeia pesada estabelecida na SEQ ID NO: 6, uma CDR3 de cadeia pesada estabelecida na SEQ ID NO: 8; e ii) uma CDR1 de cadeia leve estabelecida na SEQ ID NO: 12, uma CDR2 de cadeia leve estabelecida na SEQ ID NO: 14 e uma CDR13 da cadeia leve estabelecida na SEQ ID NO: 16.

[0047] Em várias modalidades, o anticorpo anti-CD30 do conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 também compreende i) uma sequência de aminoácidos pelo menos 85% idêntica a uma região variável de cadeia pesada estabelecida na SEQ ID NO: 2 e ii) uma sequência de aminoácidos pelo menos 85% idêntica a uma região variável de cadeia leve estabelecida na SEQ ID NO: 10. Contempla-se que a sequência de região variável de aminoácidos possa ser 90%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% idêntica a qualquer uma dentre SEQ ID NO: 2 ou SEQ ID NO: 10.

[0048] Em várias modalidades, o anticorpo anti-CD30 do conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 é um anticorpo anti-CD30 monoclonal. Em várias modalidades, o anticorpo anti-CD30 do conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 é um anticorpo AC10 quimérico.

[0049] Em várias modalidades, o conjugado de fármaco com anticorpo compreende monometil auristatina E e um ligante clivável por protease. Em várias modalidades, o ligante clivável por protease compreende um espaçador tiolreativo e um dipeptídeo. Em várias modalidades, o ligante clivável por protease consiste em um espaçador

de maleimidocaproíla tiolreativo, um dipeptídeo de valina-citrulina e um espaçador de p-amino-benziloxicarbonila.

[0050] Em várias modalidades, o anticorpo é um anticorpo IgG, de preferência um anticorpo IgG1.

[0051] Em várias modalidades, o conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 é brentuximab vedotina.

[0052] Em várias modalidades, o indivíduo também está recebendo uma quimioterapia que consiste essencialmente em ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona (CHP) como uma terapia combinada. Em várias modalidades, a ciclofosfamida é administrada a 750 mg/m², a doxorrubicina é administrada a 50 mg/m² e prednisona é administrada a 100 mg nos dias 1 a 5 de um ciclo de 21 dias.

[0053] Em várias modalidades, o conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 é brentuximab vedotina e é administrado a 1,8 mg/kg, ciclofosfamida é administrada a 750 mg/m², doxorrubicina é administrada a 50 mg/m² e prednisona é administrada a 100 mg nos dias 1 a 5 de um ciclo de 21 dias.

[0054] Em várias modalidades, o fator estimulador de granulopoiese, por exemplo, G-CSF é administrado em uma faixa de dose de 5 a 10 mcg/kg/dia, ou 300 a 600 mcg/dia. Em várias modalidades, o fator estimulador de granulopoiese é administrado a uma dose de 6 mg/dose.

[0055] Em várias modalidades, o fator estimulador de granulopoiese é administrado por via intravenosa ou subcutânea. Em várias modalidades, o fator estimulador de granulopoiese é dado em uma dose única ou em múltiplas doses, por exemplo, um GCSF de ação prolongada pode ser administrado em uma dose única ou em múltiplas doses no mesmo dia, e um GCSF de ação não prolongada pode ser dado em múltiplas doses ao longo de múltiplos dias.

[0056] Em qualquer um dos aspectos divulgados no presente

documento, o indivíduo sofre de um linfoma de células T maduras (MTCL) selecionado a partir do grupo que consiste em linfoma de células T periférico (PTCL), organismos de PTCL tipicamente manifestando-se como envolvimento nodal, linfoma de células T angioimunoblastico, linfomas anaplásicos de células grandes, linfoma de células T periférico não especificado de outra forma, linfoma de células T semelhante à paniculite subcutânea, linfoma de células T gama-delta hepatoesplênico, linfoma de células T intestinal do tipo enteropatia e tipo nasal de linfoma de células T extranodal.

[0057] Em várias modalidades, o linfoma de células T maduras é linfoma de células T periférico (PTCL). Em várias modalidades, o PTCL é selecionado a partir do grupo que consiste em linfoma anaplásico de células grandes sistêmico (sALCL), linfoma de células T angioimunoblastico (AITL), linfoma de células T periférico não especificado de outra forma (PTCL-NOS), Leucemia/Linfoma de células T de Adulto (ATLL), linfoma de células T associado à enteropatia (EATL) e linfoma de células T hepatosplênico.

[0058] Em várias modalidades, o PTCL é um sALCL. Em várias modalidades, o sALCL é selecionado a partir do grupo que consiste em sALCL de linfoma anaplásico positivo para quinase (ALK+) e sALCL de linfoma anaplásico negativo para quinase (ALK-). Em várias modalidades, o sALCL é um sALCL ALK+. Em várias modalidades, o sALCL é um sALCL ALK-.

[0059] Em várias modalidades, o PTCL não é um sALCL. Em várias modalidades, o PTCL é selecionado a partir do grupo que consiste em linfoma de células T angioimunoblastico (AITL), linfoma de células T periférico não especificado de outra forma (PTCL-NOS), leucemia/linfoma de células T de adulto (ATLL), linfoma de células T associado à enteropatia (EATL) e linfoma de células T hepatosplênico.

[0060] Em várias modalidades, o PTCL não é um AITL. Em várias

modalidades, o PTCL é selecionado a partir do grupo que consiste em linfoma anaplásico sistêmico de células grandes (sALCL), linfoma de células T periférico não especificado de outra forma (PTCL-NOS), leucemia/linfoma de células T de adulto (ATLL), linfoma de células T associado à enteropatia (EATL) e linfoma de células T hepatosplênico.

[0061] Em várias modalidades, o indivíduo tem uma pontuação no Índice Prognóstico Internacional (IPI) de 0 ou 1. Em várias modalidades, o indivíduo tem uma pontuação no Índice Prognóstico Internacional (IPI) ≥ 2 . Em várias modalidades, o indivíduo tem uma pontuação no Índice Prognóstico Internacional (IPI) de 2 ou 3. Em várias modalidades, o indivíduo tem uma pontuação no Índice Prognóstico Internacional (IPI) ≥ 4 . Em várias modalidades, o indivíduo tem uma pontuação no Índice Prognóstico Internacional (IPI) de 4 ou 5.

[0062] Em várias modalidades, o indivíduo tem um status de ECOG de base de referência de 0 ou 1. Em várias modalidades, o indivíduo tem um status de ECOG de base de referência de 2.

[0063] Em várias modalidades, o indivíduo é recentemente diagnosticado com PTCL e/ou não foi tratado anteriormente para um câncer hematológico. Em várias modalidades, o indivíduo foi tratado anteriormente para um câncer hematológico. Em várias modalidades, o câncer apresentou recidiva ou é refratário.

[0064] Em várias modalidades, o PTCL é um PTCL de estágio III ou estágio IV.

[0065] Em várias modalidades, o PTCL é um tumor de PTCL que expressa CD30. Em várias modalidades, o PTCL é um PTCL que expressa CD30 e a expressão de CD30 é $\geq 10\%$ de células de linfoma.

[0066] Em várias modalidades, a expressão de CD30 é medida por um teste aprovado pela FDA. Testes exemplificativos incluem avaliação de patologia local em um laboratório qualificado para CD30; Positividade para CD30 confirmada na biópsia diagnóstica por imuno-histoquímica.

Os três critérios a seguir são usados para determinar a positividade para CD30:

1) CD30 detectado em 10% ou mais de células neoplásicas (nos casos em que a enumeração de células neoplásicas não era possível, linfócitos totais podem ter sido utilizados).

2) coloração de CD30 em qualquer intensidade acima do fundo, e

3) membranosa, citoplasmática e/ou padrão de Golgi de expressão de antígeno de CD30.

[0067] Em várias modalidades, quando o linfoma é linfoma de células T periférico, o fator estimulador de granulopoiese pode ser administrado 1 a 8 dias após a administração do conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30.

[0068] Em um terceiro aspecto, a descrição fornece um método para tratar um indivíduo com linfoma de células T maduras que compreende administrar como tratamento de primeira linha de uma quantidade eficaz de uma composição que compreende brentuximab vedotina (A) em combinação com quimioterapia que consiste em ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona (CHP), em que o brentuximab vedotina é administrado a 1,8 mg/kg a cada duas semanas, a ciclofosfamida é administrada a 750 mg/m² no dia 1 de um ciclo de 21 dias, a doxorrubicina é administrada a 50 mg/m² no dia 1 de um ciclo de 21 dias e prednisona é administrada a 100 mg nos dias 1 a 5 de um ciclo de 21 dias, até um máximo de oito ciclos, e em que o brentuximab vedotina é administrado dentro de cerca de 1 hora após a administração da terapia com CHP; opcionalmente, o indivíduo é caracterizado por um ou mais dos seguintes: (1) sALCL positivo para ALK com uma pontuação de IPI maior ou igual a 2, sALCL negativo para ALK, PTCL-NOS, AITL, leucemia/linfoma de células T de adulto (ATLL; somente os tipos de linfoma e agudos devem ser positivos para o vírus da leucemia

de células T humanas 1), linfoma de células T associado à enteropatia (EATL), linfoma de células T hepatosplênico; (2) doença de acúmulo de fluorodesoxiglucose (FDG) por PET e doença mensurável de pelo menos 1,5 cm por CT, ou (3) um status de desempenho do Grupo de Cooperativa de Oncologia do Leste (ECOG) antes da terapia de 2 ou menos. Os métodos apresentados no presente documento indicam ainda que a sobrevivência livre de progressão (PFS) do indivíduo após a terapia é mantida por mais de 1 ano. Em várias modalidades, a sobrevivência livre de progressão (PFS) do indivíduo após a terapia é mantida por aproximadamente 2 anos. Em determinadas modalidades, após seis a oito ciclos de terapia com A + CHP, o indivíduo tem uma pontuação de Deauville de 3 ou menos, ou 2 ou menos.

[0069] Em outro aspecto, a descrição fornece um conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 para uso no tratamento de um indivíduo que exibiu neuropatia periférica de Grau 2 ou superior após iniciar o tratamento com uma terapia combinada que compreende um conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 na dose de 1,8 mg/kg em combinação com uma quimioterapia que consiste essencialmente em ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona (CHP) a cada três semanas, em que administra-se ao dito paciente o conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 a uma dose de 0,9 mg/kg a 1,2 mg/kg.

[0070] Em um aspecto adicional, é contemplado no presente documento um conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 para uso no tratamento de um linfoma de células T maduras em um indivíduo que compreende administrar uma terapia combinada que compreende um conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 a uma dose de 1,8 mg/kg em combinação com uma quimioterapia que consiste essencialmente em ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona (CHP) a cada três semanas e administrar profilaticamente um fator estimulador de granulopoiese, em que o fator estimulador é administrado com o

início da terapia combinada, por exemplo, de 1 dia a 7 dias após o início da terapia combinada.

[0071] Em um aspecto relacionado, também é contemplado um conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 para uso na redução da incidência de neutropenia, infecção ou outros eventos adversos em um indivíduo que compreende administrar uma terapia combinada que compreende um conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 a uma dose de 1,8 mg/kg em combinação com uma quimioterapia que consiste essencialmente em ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona (CHP) a cada três semanas e administrar profilaticamente um fator estimulador de granulopoiese, em que o fator estimulador é administrado com o início da terapia combinada, por exemplo, de 1 dia a 7 dias após o início da terapia combinada. Em várias modalidades, quando o linfoma de células T maduras é PTCL, o fator estimulador de granulopoiese é administrado de 1 a 8 dias após o início da terapia combinada.

[0072] É especificamente descrito no presente documento que todos os aspectos da descrição descritos acima com os métodos de tratamento são aplicáveis ao conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 para uso em qualquer uma das indicações descritas acima.

[0073] Entende-se que cada característica ou modalidade ou combinação descrita no presente documento é um exemplo ilustrativo não limitante de qualquer um dos aspectos da invenção e, sendo assim, pretende ser combinável com qualquer outra característica ou modalidade ou combinação descrita no presente documento. Por exemplo, quando as características são descritas com linguagem tal como "uma modalidade", "algumas modalidades", "determinadas modalidades", "modalidade adicional", "modalidades exemplificativas específicas" e/ou "outra modalidade", cada um desses tipos de modalidades é um exemplo não limitante de uma característica que se destina a ser combinada com qualquer outra característica ou

combinação de características descritas no presente documento sem precisar listar todas as combinações possíveis. Tais características ou combinações de características se aplicam a qualquer um dos aspectos da invenção. Quando são apresentados exemplos de valores abrangidos em faixas, qualquer um desses exemplos é contemplado como possíveis pontos finais de uma faixa, todos e quaisquer valores numéricos entre esses pontos finais são contemplados, e todas e quaisquer combinações de pontos finais superiores e inferiores são previstas.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0074] A presente invenção fornece métodos para melhorar eventos adversos associados a Linfomas de Células T maduras com um conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30, opcionalmente em combinação com um regime quimioterapêutico. Os regimes descritos no presente documento são eficazes para reduzir neuropatia periférica em pacientes tratados, bem como melhorar a incidência de neutropenia e/ou neutropenia febril e/ou infecção associada à terapia.

DEFINIÇÕES

[0075] A menos que definido de outra forma, todos os termos técnicos e científicos usados no presente documento têm o mesmo significado que o comumente entendido por uma pessoa versada na técnica à qual esta invenção pertence. As referências a seguir fornecem aos especialistas uma definição geral de muitos dos termos usados nesta descrição: Singleton et al., DICTIONARY OF MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY (2d ed. 1994); THE CAMBRIDGE DICTIONARY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY (Walker ed., 1988); THE GLOSSARY OF GENETICS, 5TH ED., R. Rieger et al. (eds.), Springer Verlag (1991); and Hale & Marham, THE HARPER COLLINS DICTIONARY OF BIOLOGY (1991).

[0076] Cada publicação, pedido de patente, patente e outra

referência citada no presente documento é incorporada a título de referência em sua totalidade na medida em que não seja inconsistente com a presente invenção.

[0077] Conforme usado no presente documento e nas reivindicações anexas, as formas singulares "um", "e" e "o/a" incluem referentes plurais, a menos que o contexto indique claramente o contrário. Assim, por exemplo, a referência a "um derivado" inclui uma pluralidade de tais derivados e a referência a "um indivíduo" inclui a referência a um ou mais indivíduos e assim por diante.

[0078] Será entendido ainda que, quando descrições de várias modalidades usam o termo "que compreende (ou compreendem)", os versados na técnica entendem que, em alguns casos específicos, uma modalidade pode ser descrita alternativamente com o uso da linguagem "que consiste (ou consistem) essencialmente em" ou "que consiste (ou consistem) em".

[0079] A menos que definido de outra forma, todos os termos técnicos e científicos usados no presente documento têm o mesmo significado como o comumente entendido por uma pessoa versada na técnica à qual esta descrição pertence. Embora métodos e materiais semelhantes ou equivalentes àqueles descritos neste documento possam ser usados na prática dos métodos e das composições divulgadas, os métodos, dispositivos e materiais exemplificativos são descritos neste documento.

[0080] "Quantidade terapeuticamente eficaz", conforme utilizado neste documento, se refere à quantidade de um agente eficaz para produzir o efeito benéfico pretendido na saúde.

[0081] Uma "terapia", conforme usado no presente documento, se refere à terapia de agente único com conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 ou a uma terapia combinada que compreende o conjugado de fármaco com anti-CD30 em combinação com um regime

quimioterapêutico. Uma modalidade preferencial inclui terapia combinada que compreende administrar um conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 com uma quimioterapia que consiste essencialmente em ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona (terapia com CHP).

[0082] "Terapia com anticorpo + CHP" ou "terapia com A + CHP", conforme usado no presente documento, se refere ao tratamento de um indivíduo com um conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30, conforme descrito no presente documento em combinação com quimioterapia que consiste essencialmente em terapia com ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona (terapia com CHP).

[0083] "Linfoma", conforme usado no presente documento, é malignidade hematológica que geralmente se desenvolve a partir de células hiperproliferantes de origem linfoide. Linfomas são, às vezes, classificados em dois tipos principais: linfoma de Hodgkin (HL) e linfoma não Hodgkin (NHL). Os linfomas também podem ser classificados de acordo com o tipo de célula normal que mais se assemelha às células cancerígenas, de acordo com marcadores fenotípicos, moleculares ou citogênicos. Subtipos de linfoma sob essa classificação incluem, sem limitação, neoplasias de células B maduras, neoplasias de células T maduras e células exterminadoras naturais (NK), linfoma de Hodgkin e distúrbios linfoproliferativos associados à imunodeficiência. Subtipos de linfoma incluem linfoma linfoblástico de células T precursoras (às vezes denominado leucemia linfoblástica, uma vez que os linfoblastos de células T são produzidos na medula óssea), linfoma folicular, linfoma difuso de células B grandes, linfoma de células de manto, linfoma linfocítico crônico de células B (às vezes denominado leucemia devido ao envolvimento de sangue periférico), linfoma de MALT, linfoma de Burkitt, micose fungoide e sua variante doença de Sezary variante mais agressiva, linfomas de células T periféricos não especificados de outra

forma, esclerose nodular de linfoma de Hodgkin e subtipo de celularidade mista de linfoma de Hodgkin.

[0084] "Linfoma periférico de células T" se refere a um subconjunto de linfoma não-Hodgkin agressivo e heterogêneo (NHL). Conforme usado no presente documento, "periférico" não se refere às extremidades, mas identifica o PTCL como um câncer que surge nos tecidos linfoideos fora da medula óssea, tais como linfonodos, baço, trato gastrointestinal e pele (por exemplo, linfoma de células T periférico cutâneo). (Retirado da fundação de pesquisa de linfoma <https://www.lymphoma.org/aboutlymphoma/nhl/ptcl/>, o PTCL pode incluir o envolvimento de células T e células exterminadoras naturais (NK). Os PTCL são diferentes do linfoma de células T cutâneo (CTCL), que se originam na pele. O linfoma de células T periférico inclui linfoma de células grandes anaplásico sistêmico (sALCL), linfoma de células T angioimunoblastico (AITL), linfoma de células T periférico não especificado de outra forma (PTCL-NOS), leucemia/linfoma de células T de adulto (ATLL), linfoma de células T associado à enteropatia (EATL) e linfoma de células T hepatosplênico.

Subtipo de PTCL	Total de Pacientes ^{1,2,3}	Expressão de CD30 no Limiar ⁴ de 10%	Expressão de CD30 no Limiar ^{4*} de 5%	Expressão de CD30 no Limiar ⁵ de 1%
ALCL	aproximadamente 1.950	100%	100%	100%
PTCL-NOS	aproximadamente 2.300	52%	58%	
AITL	aproximadamente 1.700	50%	63%	Dados Insuficientes
ATLL	aproximadamente 450	53%	56%	

EATL	aproximada- mente 200	50%	50%	
Total	aproximada- mente 6.600	aproximadament e 4.200	aproximadament e 4.700 (+12%)	

1. SEER: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html> Projected number of new NHL cases in 2018: 74,680
 2. Blood: <http://www.bloodjournal.org/content/89/11/3909.long?ssochecked=true>: PTCL accounts for 12% of NHL malignancies
 3. Annals of Oncology: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4481543/>: Subtypes by percentage
 4. Blood: <http://www.bloodjournal.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=25224410>: CD30 expression rates for subtypes
 5. Haematologica: <http://www.haematologica.org/content/98/8/e81>: CD30 expression by subtype
- [0085] "Leucemia", como o termo é usado no presente documento, é uma malignidade hematológica que geralmente se desenvolve a partir de células hiperproliferativas de origem mieloide e inclui, sem limitação, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielógena aguda (AML), leucemia linfocítica crônica (CLL), leucemia mielógena crônica (CLM) e leucemia monocítica aguda (AMoL). Outras leucemias incluem leucemia de célula pilosa (HCL), leucemia linfática de células T (T-PLL), leucemia linfocítica granular grande e leucemia de células T de adulto.
- [0086] "Profilático" ou "profilaxia primária", conforme usado no presente documento, se refere à administração de um agente, tal como um fator estimulador de colônia ou fator estimulador de granulopoiese, antes do início de neutropenia ou dos sintomas de neutropenia em um indivíduo. Contempla-se que a profilaxia inclua a administração do fator estimulador da granulopenia no início ou na primeira administração da

terapia conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 ou terapia combinada compreendendo um ou mais agentes quimioterapêuticos. Contempla-se que uma terapia combinada compreenda a administração de um conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 e uma quimioterapia consistindo essencialmente em ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona (CHP). O termo "iniciação" e "primeira administração" são usados de forma intercambiável neste documento em referência ao tratamento com fator estimulador de granulopoiese.

[0087] "Fator estimulador da granulopoiese", conforme usado neste documento, se refere a um agente tal como uma citocina ou outro fator de crescimento que pode induzir a produção de neutrófilos e outros granulócitos. Fatores estimuladores da granulopoiese exemplificativos incluem, porém sem limitação, fator estimulador de colônia de granulócito (GCSF) e derivados dos mesmos, tal como filgrastim e o PEG-filgastim de GCSF de longa duração, ou fator estimulador de colônia de granulócito-monócito (GMCSF).

[0088] "Neutropenia", conforme usado neste documento, se refere a uma concentração anormalmente baixa de neutrófilos no sangue. "Reduzir a incidência de neutropenia em um indivíduo" se refere à diminuição do número de incidentes de neutropenia em um indivíduo recebendo tratamento e/ou redução da severidade de incidentes neutropênicos em um indivíduo. "Prevenção de neutropenia" se refere à prevenção ou inibição do início de neutropenia, por exemplo, como resultado do tratamento profilático com um fator estimulador da granulopoiese. A faixa de referência normal para contagem de neutrófilo absoluta (ANC) em adultos é de 1.500 a 8.000 células por microlitro (μ l) de sangue. Neutropenia pode ser categorizada da seguinte forma: neutropenia suave ($1.000 \leq ANC < 1.500$); neutropenia moderada ($500 \leq ANC < 1.000$); neutropenia severa ($ANC < 500$).

Hsieh et al., Ann. Intern. Med. 146:486 a 492, 2007.

[0089] O termo "farmaceuticamente aceitável", como usado neste documento, se refere a esses compostos, materiais, composições e/ou formas de dosagem que são, dentro do escopo do julgamento médico saudável, adequados para contato com tecidos de seres humanos e animais sem toxicidade, irritação, resposta alérgica ou outros problemas ou outras complicações excessivas, proporcionalmente a uma razão benefício/risco razoável. O termo "ingrediente farmaceuticamente compatível" se refere a um diluente, adjuvante, excipiente ou veículo farmaceuticamente aceitável com o qual é administrado um conjugado de fármaco com anticorpo.

[0090] Os termos "ligação específica" e "liga especificamente" significam que o anticorpo anti-CD30 reagirá, de uma maneira altamente seletiva, com seu alvo correspondente, CD30, e não com a multiplicidade de outros抗ígenos.

[0091] O termo "anticorpo monoclonal" se refere a um anticorpo que é derivado de um clone de célula única, incluindo qualquer clone de célula eucariótica ou procariótica, ou um clone de fago, e não ao método pelo qual o mesmo é produzido. Assim, o termo "anticorpo monoclonal" como utilizado neste documento não é limitado a anticorpos produzidos através de tecnologia de hibridoma.

[0092] Os termos "idêntico" ou "identidade percentual", no contexto de dois ou mais ácidos nucleicos ou sequências de polipeptídeo, se referem a duas ou mais sequências ou subsequências que são as mesmas ou têm uma percentagem especificada de nucleotídeos ou resíduos de aminoácidos que são os mesmos quando comparados e alinhados para máxima correspondência. Para determinar a percentagem de identidade, as sequências são alinhadas para fins de comparação ideal (por exemplo, gaps podem ser introduzidas na sequência de uma primeira sequência de aminoácido ou de ácido nucleico para alinhamento ideal com uma segunda sequência de

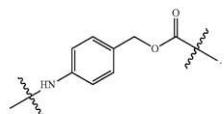
aminoácido ou ácido nucleico). Os resíduos de aminoácidos ou nucleotídeos em posições de aminoácidos ou posições de nucleotídeos são, então, comparados. Quando uma posição na primeira sequência é ocupada pelo mesmo resíduo de aminoácido ou nucleotídeo que a posição correspondente na segunda sequência, então, as moléculas são idênticas nessa posição. A identidade percentual entre as duas sequências é função do número de posições idênticas compartilhadas pelas sequências (isto é, % de identidade = nº de posições idênticas/nº total de posições (por exemplo, posições sobrepostas)x100). Em determinadas modalidades, as duas sequências têm o mesmo comprimento.

[0093] O termo "substancialmente idêntico", no contexto de dois ácidos nucleicos ou polipeptídeos, se refere a duas ou mais sequências ou subsequências que têm pelo menos 70%, ou pelo menos 75% de identidade; mais tipicamente pelo menos 80%, ou pelo menos 85% de identidade; e ainda mais tipicamente pelo menos 90%, pelo menos 95%, ou pelo menos 98% de identidade (por exemplo, conforme determinado usando um dos métodos estabelecidos abaixo).

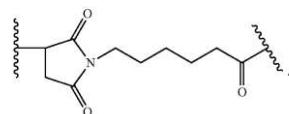
[0094] A determinação da identidade percentual entre duas sequências pode ser realizada usando um algoritmo matemático. Um exemplo preferencial não limitativo de um algoritmo matemático utilizado para a comparação de duas sequências é o algoritmo de Karlin e Altschul, 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2.264 a 2.268, modificado como em Karlin and Altschul, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5.873 a 5.877. Esse algoritmo é incorporado nos programas NBLAST e XBLAST de Altschul, et al., 1990, J. Mol. Biol. 215:403 a 410. As pesquisas de nucleotídeos BLAST podem ser realizadas com o programa NBLAST, pontuação = 100, comprimento de palavra = 12 para obter sequências de nucleotídeos homólogas a um ácido nucleico que codifica uma proteína de interesse. As pesquisas de proteínas BLAST

podem ser realizadas com o programa XBLAST, pontuação = 50, comprimento de palavra = 3, para obter sequências de aminoácidos homólogas à proteína de interesse. Para obter alinhamentos com gap para fins de comparação, Gapped BLAST pode ser utilizado, conforme descrito em Altschul et al., 1997, Nucleic Acids Res. 25:3389-3402. Alternativamente, PSI-Blast pode ser usado para executar uma pesquisa iterada que detecta relações distantes entre moléculas (Id.). Outro exemplo preferencial não limitativo de um algoritmo matemático utilizado para a comparação de sequências é o algoritmo de Myers e Miller, CABIOS (1989). Esse algoritmo é incorporado ao programa ALIGN (versão 2.0), que é parte do pacote de software de alinhamento de sequência GCG. Algoritmos adicionais para análise de sequência são conhecidos na técnica e incluem ADVANCE e ADAM como descrito em Torellis e Robotti, 1994, Comput. Appl. Biosci. 10:3 a 5; e FASTA descrito em Pearson e Lipman, 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. 85:2.444 a 2.448. Alternativamente, o alinhamento de sequência de proteína pode ser realizado usando o algoritmo CLUSTAL W, conforme descrito por Higgins et al., 1996, Methods Enzymol. 266:383 a 402.

- [0095] A abreviatura "MMAE" se refere à monometil auristatina E.
- [0096] As abreviaturas "vc" e "val-cit" se referem ao dipeptídeo de valina-citrulina.
- [0097] A abreviação "PAB" se refere ao espaçador autoimolativo:



- [0098] A abreviatura "MC" se refere à maleimidocaproïla esticadora:



[0099] cAC10-MC-vc-PAB-MMAE se refere a um anticorpo AC10 quimérico conjugado com o fármaco MMAE através de um ligante MC-vc-PAB.

[00100] Um conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 vc-PAB-MMAE se refere a um conjugado de anticorpo anti-CD30 para o fármaco MMAE por meio de um ligante que compreende o dipeptídeo de valina citrulina e o espaçador autoimolativo PAB, conforme mostrado na Fórmula (I) da Patente nº US 9.211.319.

ANTICORPOS

[00101] mAbs anti-CD30 murinos conhecidos na técnica foram gerados por imunização de camundongos com linhagens celulares da doença de Hodgkin (HD) ou antígeno de CD30 purificado. AC10, originalmente denominado C10 (Bowen et al., 1993, J. Immunol. 151:5.896 a 5.906), é distinto em que esse mAb anti-CD30 que foi preparado contra uma linhagem celular do tipo NK humana, YT (Bowen et al., 1993, J. Immunol. 151:5.896 a 5.906). Inicialmente, a atividade de sinalização desse mAb foi evidenciada pela regulação decrescente da expressão de superfície de célula de moléculas de CD28 e CD45, pela regulação crescente da expressão de CD25 de superfície de célula e pela indução de adesão homotípica após a ligação de células C10 a YT. As sequências do anticorpo AC10 são estabelecidas em SEQ ID NO: 1 a 16 e na Tabela A abaixo. Consultar também a Patente nº US

7.090.843, incorporada ao presente documento a título de referência, que divulga um anticorpo AC10 quimérico.

[00102] Geralmente, os anticorpos da descrição se ligam imunoespecificamente a CD30 e exercem efeitos citostáticos e citotóxicos sobre células malignas em doença de Hodgkin e linfoma de células T maduras. Anticorpos da descrição são, de preferência, monoclonais e podem ser anticorpos multiespecíficos, humanos, humanizados ou quiméricos, anticorpos de cadeia simples, fragmentos Fab, fragmentos F(ab'), fragmentos produzidos por uma biblioteca de expressão Fab e fragmentos de ligação a CD30 de qualquer um dos itens acima. O termo "anticorpo", conforme usado no presente documento, se refere a moléculas de imunoglobulina e porções imunologicamente ativas de moléculas de imunoglobulina, isto é, moléculas que contêm um sítio de ligação ao antígeno que se liga imunoespecificamente a CD30. As moléculas de imunoglobulina da descrição podem ser de qualquer tipo (por exemplo, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA e IgY), classe (por exemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2) ou subclasse de molécula de imunoglobulina.

[00103] Em determinadas modalidades da descrição, os anticorpos são fragmentos de anticorpo de ligação ao antígeno humano da presente invenção e incluem, mas sem limitação, Fab, Fab' e F(ab')₂, Fd, Fvs de cadeia simples (scFv), anticorpos de cadeia simples, Fvs ligados a dissulfeto (sdFv) e fragmentos que compreendem qualquer um dentre um domínio V_L ou V_H. Fragmentos de anticorpo de ligação ao antígeno, incluindo anticorpos de cadeia simples, podem compreender a região (ou regiões) variável sozinha ou em combinação com a totalidade ou uma porção do seguinte: região de dobradiça, domínios CH1, CH2, CH3 e CL. Também são incluídos na descrição fragmentos de ligação ao antígeno que também compreendem qualquer combinação de região (ou regiões) variável com uma região de

dobraída, domínios CH1, CH2, CH3 e CL. De preferência, os anticorpos são humanos, murinos (por exemplo, de camundongo e rato), de burro, ovelha, coelho, cabra, porquinho da índia, camelídeos, de cavalo ou galinha. Como usado no presente documento, anticorpos "humanos" incluem anticorpos com a sequência de aminoácidos de uma imunoglobulina humana e incluem anticorpos isolados de bibliotecas de imunoglobulinas humanas, de células B humanas ou de animais transgênicos para uma ou mais imunoglobulinas humanas, como descrito infra e, por exemplo, na Patente nº US 5.939.598 por Kucherlapati et al.

[00104] Os anticorpos da presente invenção podem ser monoespecíficos, biespecíficos, triespecíficos ou de maior especificidade múltipla. Anticorpos multiespecíficos podem ser específicos para diferentes epítopos de CD30 ou podem ser específicos tanto para CD30 quanto para uma proteína heteróloga. Consultar, por exemplo, publicações PCT WO 93/17715; WO 92/08802; WO 91/00360; WO 92/05793; Tutt et al., 1991, J. Immunol. 147:60 a 69; Patente nos US 4.474.893; 4.714.681; 4.925.648; 5.573.920; 5.601.819; Kostelny et al., 1992, J. Immunol. 148:1.547 a 1.553.

[00105] Anticorpos da presente invenção podem ser descritos ou especificados em termos das CDRs específicas que compreendem. Em determinadas modalidades, anticorpos da descrição compreendem uma ou mais CDRs de AC10. A descrição abrange um anticorpo ou derivado do mesmo que compreende um domínio variável de cadeia pesada ou leve, em que o dito domínio variável compreende (a) um conjunto de três CDRs, em que o dito conjunto de CDRs é de anticorpo monoclonal AC10 e (b) um conjunto de quatro regiões framework, em que o dito conjunto de regiões framework difere do conjunto de regiões framework do anticorpo monoclonal AC10, e em que o dito anticorpo ou derivado do mesmo se liga imunoespecificamente a CD30.

[00106] Em uma modalidade específica, a descrição abrange um anticorpo ou derivado do mesmo que compreende um domínio variável de cadeia pesada, em que o dito domínio variável compreende (a) um conjunto de três CDRs, em que o dito conjunto de CDRs compreende SEQ ID NO:4, 6 ou 8 e (b) um conjunto de quatro regiões framework, em que o dito conjunto de regiões framework difere do conjunto de regiões framework do anticorpo monoclonal AC10 e em que o dito anticorpo ou derivado do mesmo se liga imunoespecificamente a CD30.

[00107] Em várias modalidades, a descrição abrange um anticorpo ou derivado do mesmo que compreende um domínio variável de cadeia leve, em que o dito domínio variável compreende (a) um conjunto de três CDRs, no qual o dito conjunto de CDRs compreende a SEQ ID NO: 12, 14 ou 16, e (b) um conjunto de quatro regiões estruturais, em que o dito conjunto de regiões estruturais difere do conjunto de regiões estruturais do anticorpo monoclonal AC10 e em que o dito anticorpo ou derivado do mesmo se liga imunoespecificamente a CD30.

[00108] Adicionalmente, anticorpos da presente invenção também podem ser descritos ou especificados em termos de suas estruturas primárias. Anticorpos com pelo menos 50%, pelo menos 55%, pelo menos 60%, pelo menos 65%, pelo menos 70%, pelo menos 75%, pelo menos 80%, pelo menos 85%, pelo menos 90%, pelo menos 95% e com mais preferência pelo menos 98% de identidade (conforme calculado com o uso de métodos conhecidos na técnica e descritos no presente documento) para as regiões variáveis de AC10 também estão incluídos na presente invenção e incluem, de preferência, as CDRs de AC10. Os anticorpos da presente invenção também podem ser descritos ou especificados em termos de sua afinidade de ligação com CD30. Afinidades de ligação preferenciais incluem aquelas com uma constante de dissociação ou Kd menor que 5×10^{-2} M, 10^{-2} M, 5×10^{-3} M, 10^{-3} M, 5×10^{-4} M, 10^{-4} M, 5×10^{-5} M, 10^{-5} M, 5×10^{-6} M, 10^{-6} M, 5×10^{-7} M, 10^{-7} M,

5×10^{-8} M, 10^{-8} M, 5×10^{-9} M, 10^{-9} M, 5×10^{-10} M, 10^{-10} M, 5×10^{-11} M, 10^{-11} M, 5×10^{-12} M, 10^{-12} M, 5×10^{-13} M, 10^{-13} M, 5×10^{-14} M, 10^{-14} M, 5×10^{-15} M ou 10^{-15} M.

[00109] Os anticorpos também incluem derivados que são modificados, isto é, pela fixação covalente de qualquer tipo de molécula ao anticorpo de modo que a fixação covalente não impeça o anticorpo de ligar a CD30 ou exercer um efeito citostático ou citotóxico em células da Doença de Hodgkin. Por exemplo, mas não a título de limitação, os derivados de anticorpos incluem anticorpos que foram modificados, por exemplo, por meio de glicosilação, acetilação, PEGuilação, fosfilação, amidação, derivatização por grupos de proteção/bloqueio conhecidos, clivagem proteolítica, ligação a um ligante celular ou outra proteína, etc. Qualquer uma dentre inúmeras modificações químicas pode ser realizada por técnicas conhecidas incluindo, mas sem limitação, clivagem química específica, acetilação, formilação, síntese metabólica de tunicamicina, etc. Adicionalmente, o derivado pode conter um ou mais aminoácidos não clássicos.

[00110] Os anticorpos da presente invenção podem ser gerados por qualquer método adequado conhecido na técnica.

[00111] A descrição fornece ainda ácidos nucleicos que compreendem uma sequência de nucleotídeos que codifica uma proteína, incluindo, mas sem limitação, uma proteína da descrição e fragmentos da mesma. Ácidos nucleicos da invenção codificam, de preferência, uma ou mais CDRs de anticorpos que se ligam a CD30 e exercem efeitos citotóxicos ou citostáticos em células HD. Ácidos nucleicos exemplificativos da descrição compreendem SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:13 ou SEQ ID NO:15. Ácidos nucleicos de região variável da descrição compreendem SEQ ID NO:1 ou SEQ ID NO:9. (Consultar Tabela A).

TABELA A

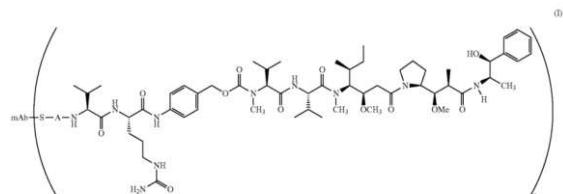
MOLÉCULA	NUCLEOTÍDEO OU AMINOÁCIDO	SEQ ID NO
Região Variável de Cadeia Pesada de AC 10	Nucleotídeo	1
Região Variável de Cadeia Pesada de AC 10	Aminoácido	2
CDR1 de Cadeia Pesada de AC 10 (H1)	Nucleotídeo	3
CDR1 de Cadeia Pesada de AC 10 (H1)	Aminoácido	4
CDR2 de Cadeia Pesada de AC 10 (H2)	Nucleotídeo	5
CDR2 de Cadeia Pesada de AC 10 (H2)	Aminoácido	6
CDR3 de Cadeia Pesada de AC 10 (H3)	Nucleotídeo	7
CDR3 de Cadeia Pesada de AC 10 (H3)	Aminoácido	8
Região Variável de Cadeia Leve de AC 10	Nucleotídeo	9
Região Variável de Cadeia Leve de AC 10	Aminoácido	10
CDR1 de Cadeia leve de AC 10 (L1)	Nucleotídeo	11
CDR1 de Cadeia leve de AC 10 (L1)	Aminoácido	12
CDR2 de Cadeia Leve de AC 10 (L2)	Nucleotídeo	13
CDR2 de Cadeia Leve de AC 10 (L2)	Aminoácido	14
CDR3 de Cadeia leve de AC 10 (L3)	Nucleotídeo	15
CDR3 de Cadeia leve de AC 10 (L3)	Aminoácido	16

[00112] Em várias modalidades, o anticorpo é um anticorpo IgG, por exemplo, um anticorpo IgG1, IgG2, IgG3 ou IgG4, de preferência, um anticorpo IgG1.

CONJUGADOS DE FÁRMACO COM ANTICORPO

[00113] Contempla-se no presente documento o uso de conjugados de fármaco com anticorpo que compreendem um anticorpo anti-CD30, ligado covalentemente a MMAE através de um ligante vc-PAB. Os conjugados de fármaco com anticorpo são entregues ao indivíduo como uma composição farmacêutica. Os conjugados de fármaco com anticorpo anti-CD30 são descritos na Patente nº US 9.211.319, incorporada ao presente documento a título de referência.

[00114] Em várias modalidades, os conjugados de fármaco com anticorpo da presente invenção têm a seguinte fórmula:



[00115] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; em que:
mAb é um anticorpo anti-CD30, S é um átomo de enxofre do anticorpo,
A- é uma unidade esticadora, p é de cerca de 3 a cerca de 5.

[00116] O carregamento de fármaco é representado por p, o número médio de moléculas de fármaco por anticorpo em uma composição farmacêutica. Por exemplo, se p for de cerca de 4, o carregamento de fármaco médio levando em consideração todo o anticorpo presente na composição farmacêutica será de cerca de 4. P varia de cerca de 3 a cerca de 5, com mais preferência, de cerca de 3,6 a cerca de 4,4, com mais preferência ainda de cerca de 3,8 a cerca de 4,2. P pode ser de cerca de 3, cerca de 4 ou cerca de 5. O número médio de fármacos por anticorpo na preparação de reações de conjugação pode ser caracterizado por meios convencionais, tal como espectroscopia de massa, ensaio ELISA e HPLC. A distribuição quantitativa de conjugados de fármaco com anticorpo em termos de p também pode ser determinada. Em alguns casos, separação, purificação e caracterização de conjugados de fármaco com anticorpo homogêneos, em que p é um determinado valor de conjugados de fármaco com anticorpo com outros carregamentos de fármaco, podem ser alcançadas por meios, tal como HPLC de fase reversa ou eletroforese.

[00117] A Unidade esticadora (A) é capaz de ligar uma unidade de anticorpo à unidade de aminoácido de valina-citrulina através de um grupo de sulfidrila do anticorpo. Grupos sulfidrila podem ser gerados,

por exemplo, pela redução das ligações de dissulfeto intercadeias de um anticorpo anti-CD30. Por exemplo, a Unidade esticadora pode ser ligada ao anticorpo através dos átomos de enxofre gerados a partir da redução das ligações de dissulfeto intercadeias do anticorpo. Em algumas modalidades, as Unidades esticadoras são ligadas ao anticorpo unicamente através dos átomos de enxofre gerados a partir da redução das ligações de dissulfeto intercadeias do anticorpo. Em algumas modalidades, grupos sulfidrila podem ser gerados por reação de um grupo amino de uma fração de lisina de um anticorpo anti-CD30 com 2-iminotiolano (reagente de Traut) ou outros reagentes geradores de sulfidrila. Em determinadas modalidades, o anticorpo anti-CD30 é um anticorpo recombinante e é geneticamente modificado para transportar uma ou mais lisinas. Em determinadas outras modalidades, o anticorpo anti-CD30 recombinante é geneticamente modificado para transportar grupos sulfidrila adicionais, por exemplo, cisteínas adicionais.

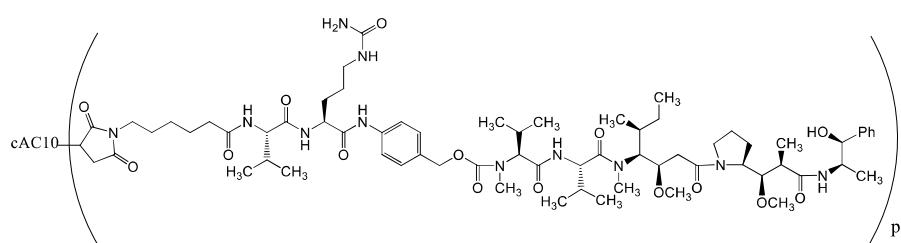
[00118] A síntese e a estrutura de MMAE é descrita na Patente nº US 6.884.869 incorporada a título de referência ao presente documento em sua totalidade e para todos os fins. A síntese e a estrutura de Unidades Esticadoras e métodos exemplificativos para produzir conjugados de fármaco com anticorpo são descritos, por exemplo, nas Publicações nºs US 2006/0074008 e 2009/0010945, cada uma das quais é incorporada ao presente documento a título de referência em sua totalidade.

[00119] Unidades Esticadoras representativas são descritas dentro dos colchetes das fórmulas IIIa e IIIb da patente US 9.211.319, e incorporadas ao presente documento a título de referência.

[00120] Em várias modalidades, o conjugado de fármaco com anticorpo compreende monometil auristatina E um ligante clivável por protease. É contemplado que o ligante clivável por protease compreenda um espaçador tiolreativo e um dipeptídeo. Em várias

modalidades, o ligante clivável por protease consiste em um espaçador de maleimidocaproíla tiolreativo, um dipeptídeo de valina-citrulina e um espaçador de p-amino-benziloxicarbonila.

[00121] Em uma modalidade preferencial, o conjugado de fármaco com anticorpo é brentuximab vedotina, um conjugado de fármaco com anticorpo que tem a estrutura:



[00122] Brentuximab vedotina é um conjugado de fármaco com anticorpo dirigido a CD30 que consiste em três componentes: (i) o anticorpo de IgG1 químérico cAC10, específico para CD30 humano, (ii) o agente de interrupção de microtúbulo MMAE e (iii) um ligante clivável por protease que fixa covalentemente MMAE a cAC10. A razão entre fármaco e anticorpo ou carregamento de fármaco é representada por "p" na estrutura de brentuximab vedotina e está na faixa de valores inteiros de 1 a 8. O carregamento de fármaco médio de brentuximab vedotina em uma composição farmacêutica é de cerca de 4.

MÉTODOS DE USO

[00123] São fornecidos no presente documento métodos melhorados para administrar o conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 a um indivíduo que sofre de um linfoma de células T maduras. São divulgados no presente documento métodos para reduzir eventos adversos em um indivíduo que tem um linfoma de células T maduras durante a administração de um conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30, opcionalmente em combinação com um regime de quimioterapia. Em várias modalidades, o regime de quimioterapia consiste essencialmente em ciclofosfamida, doxorrubicina e/ou

prednisona, de preferência como terapia com A + CHP.

[00124] Agentes quimioterapêuticos adicionais são divulgados na tabela a seguir e podem ser usados isoladamente ou em combinação com um ou mais agentes quimioterapêuticos adicionais que, por sua vez, também podem ser administrados em combinação com um conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30.

AGENTES QUIMIOTERAPÊUTICOS

<u>Agentes alquilantes</u>	<u>Produtos naturais</u>
<u>Mostardas de nitrogênio</u>	<u>Medicamentos antimitóticos</u>
mecloretamina	
ciclofosfamida	<u>Taxanos</u>
ifosfamida	paclitaxel
melfalano	Alcaloides da Vinca
clorambucila	vinblastina (VLB)
	vincristina
<u>Nitrosoureias</u>	vindesina
carmustina (BCNU)	vinorrelbina
lomustina (CCNU)	Taxotere® (docetaxel)
semustina (metil-CCNU)	estramustina
	fosfato de estramustina
<u>Etilenimina/Metil-melamina</u>	
trietenonmelamina (TEM)	<u>Epipodofilotoxinas</u>
trietileno tiofosforamida	etoposídeo
(tiotepa)	teniposídeo
hexametilmelamina	
(HMM, altretamina)	<u>Antibióticos</u>
	actimomicina D
<u>Sulfonatos de alquila</u>	daunomicina (rubido-micina)
bussulfano	doxorrbicina (adria-micina)
	mitoxantrona
<u>Triazinas</u>	idarrubicina
dacarbazina (DTIC)	epirrubicina

<u>Antimetabólicos</u>	valrubicina bleomicina esplicamicina (mitramicina) mitomicinaC dactinomicina afidicolina
<u>Análogos de Ácido Fólico</u>	
metotrexato	
Trimetrexato	
Pemetrexede (Antifolato de múltiplos alvos)	
<u>Análogos de pirimidina</u>	<u>Enzimas</u>
5-fluorouracila	L-asparaginase
fluorodesoxiuridina	L-arginase
gencitabina	
citosina arabinosídeo (AraC, citarabina)	<u>Radio sensibilizadores</u>
5-azacitidina	metronidazol
2,2'-difluorodesóxi-citidina	misonidazol
	desmetilmisonidazol
	pimonidazol
	etanidazol
<u>Análogos de purina</u>	nimorazol
6-mercaptopurina	RSU 1069
6-tioguanina	EO9
azatioprina	RB 6145
2'-desoxicofomicina (pentostatina)	SR4233
eritro-hidroxinonil-adenina (EHNA)	nicotinamida
fosfato de fludarabina	5-bromodeoxiuridina
2-clorodesoxiadenosina (cladribina, 2-CdA)	5-iododesoxiuridina
	bromodesoxicitidina
<u>Inibidores de Topoisomerase Tipo I</u>	<u>Agentes diversos</u>
camptotecina	bisfosfonatos
topotecano	
irinotecano	<u>Inibidor de RANKL</u>
	denosumabe

Modificadores de resposta biológica	Complexos de coordenação de platina
G-CSF	cisplatina
GM-CSF	carboplatina
Agentes de Diferenciação	oxaliplatina
derivados de ácido retinoico	antracenodiona
	mitoxantrona
Hormônios e antagonistas	Ureia substituída
<u>Adrenocorticosteroides/antagonistas</u>	hidroxiureia
calcitonina	
prednisona e equivalentes	
dexametasona	Derivados de metil-hidrazina
ainoglutetimida	N-metil-hidrazina (MIH)
	procarbazina
Progestinas	Supressor Adrenocortical
caproato de hidroxiprogesterona	mitotano (<i>o,p'</i> -DDD)
acetato de medroxiprogesterona	ainoglutetimida
acetato de megestrol	
Estrogênios	Citocinas
dietilestilbestrol	interferon (α , β , γ)
etinil estradiol/equivalentes	interleucina-2
Antiestrogênio	Fotossensibilizadores
tamoxifeno	derivados de hematoporfirina
	Photofrin®
Androgênios	derivados de benzoporfirina
propionato de testosterona	Npe6
fluoximesterona/equivalentes	etioporfirina de estanho (SnET2)
	Feoboreto-a
Antiandrogênios	bacterioclorofila-a
flutamida	naftalocianinas

liberação de gonadotropina análogos hormonais leuprolida	ftalocianinas ftalocianinas de zinco
<u>Antiandrogênicos não esteroides</u> flutamida	Radiação raio X luz ultravioleta radiação gama luz visível radiação infravermelha radiação de micro-ondas
Inibidores de Histona Desacetilase Vorinostat Romidepsina	

[00125] Um linfoma de células T maduras (MTCL) se refere a um câncer hematológico que expressa o antígeno de CD30. O antígeno CD30 é expresso em grandes números em células tumorais de linfomas e leucemias selecionados, incluindo linfoma de células T periférico (PTCL), organismos de PTCL que tipicamente se manifestam como envolvimento nodal, linfoma de células T angioimunoblastico, linfomas anaplásicos de células grandes, linfoma de células T periféricas não especificado de outra forma, linfoma de células T semelhante à paniculite subcutâneo, sALCL positivo para ALK com uma pontuação de IPI maior ou igual a 2, sALCL negativo para ALK, PTCL-NOS, AITL, leucemia/linfoma de células T de adulto (ATLL; apenas os tipos de linfoma ou agudos, devem ser positivos para o vírus 1 de leucemia de células T humanas), linfoma de células T gama-delta hepatoesplênico, linfoma de células T intestinal semelhante à enteropatia e tipo nasal de linfoma de células T extranodal.

[00126] Em qualquer um dos aspectos ou modalidades do presente documento, os métodos do presente documento permitem tratar um indivíduo que é diagnosticado recentemente com um linfoma de células T maduras e que não foi tratado anteriormente com relação ao mesmo,

ou um indivíduo que teve recaída.

[00127] Em várias modalidades do presente documento, os métodos fornecidos no presente documento tratam um indivíduo que é diagnosticado recentemente com um linfoma de células T periférico e/ou não foi tratado anteriormente com relação ao mesmo ou um indivíduo que foi tratado anteriormente com relação a um linfoma de células T periférico, mas que teve recidiva ou o PTCL é refratário. Em várias modalidades, o linfoma de células T periférico é linfoma anaplásico de células grandes sistêmico (sALCL), linfoma de células T angioimunoblástico (AITL), linfoma de células T periférico não especificado de outra forma (PTCL-NOS), Leucemia/Linfoma de células T de adulto (ATLL), linfoma de células T associado à enteropatia (EATL) e linfoma de células T hepatosplênico.

[00128] Em várias modalidades, a descrição fornece um método para tratar um indivíduo com linfoma de células T maduras recentemente diagnosticado que compreende administrar uma quantidade eficaz de uma terapia combinada que compreende brentuximab vedotina em combinação com uma quimioterapia que consiste essencialmente em ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona (terapia com CHP), em que o brentuximab vedotina é administrado a 1,8 mg/kg, a ciclofosfamida é administrada a 750 mg/m², a doxorrubicina é administrada a 50 mg/m² e a prednisona é administrada a 100 mg nos dias 1 a 5 de um ciclo de 21 dias. Contempla-se que os métodos do presente documento forneçam a sobrevivência livre de progressão (PFS) do indivíduo após a terapia ser mantida por mais de 6 meses ou 1 ano. Em várias modalidades, a sobrevivência livre de progressão (PFS) do indivíduo após a terapia é mantida por aproximadamente 2 anos. Em determinadas modalidades, após seis a oito ciclos de terapia com A + CHP, o indivíduo tem uma pontuação de Deauville de 3 ou menos, ou 2 ou menos.

NEUROPATHIA PERIFÉRICA

[00129] A neuropatia periférica se desenvolve como resultado de danos ao sistema nervoso periférico durante o tratamento com conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30. Os sintomas incluem dormência ou formigamento, sensações de picada (parestesia) e fraqueza muscular. O dano do nervo motor é mais comumente associado à fraqueza muscular.

[00130] É fornecido no presente documento um método para tratar um indivíduo com um linfoma de células T maduro que exibiu neuropatia periférica de Grau 2 ou superior após o início da administração de uma terapia que compreende administrar um conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30, por exemplo, brentuximab vedotina, a uma dose de 1,8 mg/kg ou mais, que compreende administrar o conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 a uma dose de 0,9 a 1,2 mg/kg. Em várias modalidades, quando o indivíduo exibe neuropatia de Grau 3, a administração do conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30, por exemplo, brentuximab vedotina, é retida até que a neuropatia periférica diminua para Grau 2 ou inferior e, em seguida, 0,9 mg/kg a 1,2 mg/kg do conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 é administrado. Em várias modalidades, a terapia compreende ainda uma quimioterapia que consiste essencialmente em ciclofosfamida (C), doxorrubicina (H) e prednisona (P) como uma terapia combinada.

[00131] Em várias modalidades, quando o indivíduo exibe neuropatia de Grau 3, a administração de conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 é reduzida, opcionalmente, para 0,9 a 1,2 mg/kg, até que a neuropatia periférica diminua para Grau 2 ou menos e, em seguida, 0,9 mg/kg para 1,2 mg/kg de conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 é administrado ou mantido. Em algumas modalidades, a dose reduzida de 0,9 a 1,2 mg/kg é dada até uma dose máxima de 90 a 120 mg a cada 2 semanas a 3 semanas.

[00132] Em determinadas modalidades, o indivíduo exibiu neuropatia periférica de Grau 2 ou 3 após iniciar a administração de conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 a uma dose de 1,8 mg/kg, opcionalmente em combinação com uma quimioterapia que consiste essencialmente em ciclofosfamida (C), doxorrubicina (H) e prednisona (P) como terapia combinada.

[00133] Em determinadas modalidades, a dose do conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 é aumentada para 1,8 mg/kg ou 1,2 mg/kg após a neuropatia periférica de Grau 2 ou Grau 3 melhorar para Grau 1 ou menos, a administração, opcionalmente, é em combinação com uma quimioterapia que consiste essencialmente em ciclofosfamida (C), doxorrubicina (H) e prednisona (P) como terapia combinada. Em várias modalidades, quando a neuropatia periférica é um Grau 2 ou menos ou Grau 1 ou menos, o tratamento com o conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 é reiniciado a 1,2 mg/kg a cada duas semanas, até um máximo de 120 mg a cada 2 semanas.

[00134] Métodos para medir neuropatia são conhecidos na técnica e utilizados pelo médico assistente para monitorar e diagnosticar a neuropatia em um indivíduo que recebe terapia de conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30. Por exemplo, o National Cancer Information Center -Common Toxicity Criteria (NCIC-CCT) descreve PN de Grau 1 como caracterizada por parestesia suave e/ou perda de flexão profunda do tendão; PN de Grau 2 é caracterizada por perda sensorial objetiva suave ou moderada e/ou parestesia moderada; PN de Grau 3 é caracterizada por perda sensorial e/ou parestesia que interfere na função. PN de Grau 4 é caracterizada por paralisia.

[00135] Em várias modalidades, se o conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 for administrado a 1,8 mg/kg com terapia combinada de CHP, a terapia combinada será administrada a cada três semanas. Por exemplo, a terapia de combinação é administrada no dia

1 de um ciclo de 21 dias.

[00136] Em várias modalidades, a terapia combinada de fármaco com anticorpo + CHP é administrada por até oito ciclos, por exemplo de 4 a 8 ciclos, ou por 4, 5, 6, 7 ou 8 ciclos. Opcionalmente, a terapia de agente único pode ser administrada após a conclusão da terapia combinada, por 8 a 10 ciclos, ou ciclos adicionais, conforme apropriado, por um total de 16 ciclos.

[00137] Contempla-se que a terapia combinada também possa incluir a administração de vincristina (por exemplo, Oncovin).

[00138] É contemplado que a terapia, por exemplo, terapia com ADC ou combinada, seja administrada até uma varredura de PET determinar que não há tumor ou progressão de tumor. Se após o final do tratamento, por exemplo, 6 a 8 ciclos, a varredura de PET ainda mostrar algum tumor, o médico assistente poderá repetir o curso de tratamento conforme necessário até que a varredura de PET seja negativa ou mostre uma progressão de tumor lenta ou nenhuma progressão. A repetição de ciclos pode começar após nenhum intervalo ou após 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou mais semanas após o tratamento inicial com a terapia.

[00139] Em várias modalidades, o conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30, por exemplo, brentuximab vedotina, é administrado por infusão intravenosa durante o curso de 30 minutos. Em determinadas modalidades, o conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 é administrado a 1,8 mg/kg até um máximo de 180 mg a cada três semanas em combinação com terapia com CHP.

[00140] O tratamento é útil para tratar neuropatia motora periférica ou neuropatia sensorial periférica. O tratamento reduz um ou mais sintomas de neuropatia periférica, incluindo, mas sem limitação, parestesia, hipoestesia, polineuropatia, fraqueza muscular e polineuropatia desmielinizante.

[00141] Em várias modalidades, a dose do conjugado de fármaco

com anticorpo anti-CD30 é retardada em uma semana ou duas semanas, se aparecer neuropatia periférica, e a terapia é continuada quando a neuropatia for resolvida ou determinada ser de Grau 2 ou menos ou Grau 1 ou menos.

NEUTROPENIA

[00142] A neutropenia é um efeito colateral comum de regimes de quimioterapia e resulta da depleção de neutrófilos no sangue de pacientes que recebem o tratamento quimioterapêutico. Neutropenia também é observada em tratamento com brentuximab vedotina. Neutropenia é comumente diagnosticada com base em níveis de neutrófilos no sangue. Por exemplo, neutropenia de Grau 3 se refere a uma contagem absoluta de neutrófilos no sangue [ANC] $<1,0 \times 10^9/l$; neutropenia de Grau 4 se refere à contagem absoluta de neutrófilos no sangue [ANC] $<0,5 \times 10^9/l$), neutropenia febril se refere a neutropenia com febre, em que o indivíduo está com uma temperatura oral única de $\geq 38,3^{\circ}C$ ou $\geq 38,0^{\circ}C$ por >1 h, com neutropenia de Grau 3/4.

[00143] É contemplado no presente documento que indivíduos que recebem um conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30, por exemplo, brentuximab vedotina, ou conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 em combinação com quimioterapia, tal como terapia combinada de CHP, recebam fatores estimuladores de granulopoiese profilaticamente, por exemplo, como profilaxia primária no início ou na primeira administração da terapia, por exemplo, terapia combinada ou com ADC. Exemplos de fatores estimuladores de granulopoiese incluem fator estimulador de colônia de granulócito (GCSF), derivados de GCSF ou fator estimulador de colônia de monócito de granulócitos (GMCSF). GCSF comercialmente disponível contemplado para uso no presente documento é filgrastim (NEUPOGEN®) e pegfilgrastim (NEULASTA®). GMCSF comercialmente disponível está disponível como sargramostim

(LEUKINE®).

[00144] É fornecido no presente documento um método para o tratamento de um linfoma de células T maduras em um indivíduo que compreende a administração de uma terapia que compreende um conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30; opcionalmente, a terapia compreende ainda uma quimioterapia que consiste essencialmente em ciclofosfamida (C), doxorrubicina (H) e prednisona (P) como terapia combinada e profilaticamente administrando um fator estimulador de granulopoiese, em que o fator estimulador de granulopoiese é administrado dentro de 1 dia a 7 dias após o início da terapia, por exemplo, terapia combinada ou com ADC. Em outras modalidades, o fator estimulador de granulopoiese é administrado de 1 dia a 5 dias após o início da terapia, por exemplo, conjugado de fármaco com anticorpo ou terapia combinada. Em algumas modalidades, o método é um método para diminuir eventos adversos associados à administração de conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30, por exemplo, neutropenia, neutropenia febril, incidência de infecção, pirexia, distúrbios gastrointestinais, tais como constipação, vômito, diarreia, estomatite, dor abdominal, distúrbios do sistema nervoso, tais como neuropatia sensorial periférica, neuropatia motora periférica, distúrbios músculo-esqueléticos, tais como dor óssea, dor nas costas, distúrbios respiratórios, tal como dispneia, e outros eventos adversos, tais como diminuição de peso, aumento de alanina aminotransferase, diminuição de apetite e/ou insônia. Em algumas modalidades, o método é um método para diminuir neutropenia e/ou neutropenia febril e/ou incidência de infecção associada à administração de conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30.

[00145] Também é fornecido um método para diminuir a incidência de infecção em um indivíduo que recebe uma terapia que compreende um conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30, opcionalmente que

compreende ainda uma quimioterapia que consiste essencialmente em ciclofosfamida (C), doxorrubicina (H) e prednisona (P), que compreende administrar ao indivíduo o fator estimulador de granulopoiese em uma quantidade eficaz para reduzir infecções, em que o fator estimulador de granulopoiese é administrado de 1 dia a 7 dias após o início da terapia. O fator estimulador de granulopoiese também pode ser administrado de 1 a 5 dias após o início da terapia.

[00146] Também é contemplado um método para reduzir a incidência de neutropenia e/ou neutropenia febril em um indivíduo que recebe uma terapia que compreende um conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30, opcionalmente também com terapia combinada que compreende conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 com uma quimioterapia que consiste essencialmente em ciclofosfamida (C), doxorrubicina (H) e prednisona (P), que compreende administrar ao indivíduo um fator estimulador de granulopoiese, em que o fator estimulador é administrado de 1 dia a 7 dias após o início da terapia, opcionalmente, de 1 a 5 dias após o início da terapia.

[00147] Ainda é contemplado um método em que o fator estimulador de granulopoiese é administrado de 1 dia a 7 dias após uma segunda ou subsequente administração da terapia, por exemplo, terapia combinada ou com ADC. Em determinadas modalidades, o fator estimulador de granulopoiese é administrado de 1 dia ou 2 dias a 5 dias após a segunda ou subsequente administração da terapia.

[00148] Em várias modalidades, o indivíduo não recebeu terapia de conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 anteriormente. Em várias modalidades, o indivíduo não experimentou neutropenia de Grau 3 ou 4 emergente de tratamento após a administração de conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30.

[00149] É contemplado que o fator estimulador de granulopoiese seja o fator estimulador de colônia de granulócito (GCSF). Contempla-se

que o GCSF é um GCSF de ação prolongada ou um GCSF de ação não prolongada.

[00150] Em várias modalidades, quando o fator estimulador não é GCSF de ação prolongada, por exemplo, filgrastim, pode ser administrado a partir de 1 a 7 dias, de 1 a 5 dias ou 1 a 3 dias após o início da terapia, por exemplo, em doses diárias. Em determinadas modalidades, o GCSF é administrado no dia 2, 3, 4, 5, 6 e/ou 7 após o início da terapia combinada ou conjugado de fármaco com anticorpo. Em várias modalidades, o filgrastim é administrado na dose de 5 ug/kg/dia a 10 ug/kg/dia pela duração de pelo menos 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ou 14 dias.

[00151] Pegfilgrastim é uma forma PEGuilada duradoura de filgrastim que tem uma meia-vida *in vivo* mais longa. Em várias modalidades, o pegfilgrastim é administrado em 6 mg/dose de 1 dia a 5 dias após o tratamento com conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30, ou, opcionalmente, após a terapia com A + CHP. Em determinadas modalidades, o GCSF é administrado em uma dose única ou em múltiplas doses no mesmo dia, no dia 1, dia 2, dia 3, dia 4 ou dia 5 após o início da terapia.

[00152] Em várias modalidades, quando o linfoma é linfoma de células T periférico, o fator estimulador de granulopoiese pode ser administrado 1 a 8 dias após a administração do conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30.

[00153] Em várias modalidades, o fator estimulador de granulopoiese é administrado por via intravenosa ou subcutânea. É contemplado que o fator estimulador de granulopoiese seja dado em uma dose única ou em múltiplas doses, por exemplo, em múltiplas doses diárias.

[00154] É contemplado que um indivíduo que recebe um fator estimulador de granulopoiese e terapia combinada ou conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 também possa receber um antibiótico

para tratar problemas de neutropenia febril e/ou infecção. Antibióticos exemplificativos contemplados incluem aqueles conhecidos na técnica, tais como céfalosporina, sulfametoxazol-trimetoprim, ACYCOLOVIR®, FLUCANOZOLE® ou INTRACONAZOLE®.

[00155] Em várias modalidades, o conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30, ou terapia combinada, é administrado a cada 3 semanas, por exemplo, no dia 1 de um ciclo de 21 dias. Em várias modalidades, quando o conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 é administrado a cada 3 semanas, o regime compreende ainda administrar uma quimioterapia que consiste essencialmente em ciclofosfamida (C), doxorrubicina (H) e prednisona (P) como terapia combinada, no mesmo dia que a terapia com anticorpo anti-CD30.

[00156] Em várias modalidades, o conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 é administrado a cada 2 semanas quando a administração da dose foi reduzida devido a um evento adverso.

[00157] Em várias modalidades, o linfoma de células T maduras é selecionado a partir do grupo que consiste em linfoma de células T periférico (PTCL), organismos de PTCL que tipicamente se manifestam como envolvimento nodal, linfoma de células T angioimunoblástico, linfomas anaplásicos de células grandes, linfoma de células T periférico não especificado de outra forma, linfoma de células T semelhante à paniculite subcutânea, linfoma de células T gama-delta hepatoesplênico, linfoma de células T intestinal do tipo enteropatia e tipo nasal de linfoma de células T extranodal.

[00158] É ainda contemplado que, mediante a conclusão de terapia com conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30, conforme descrito no presente documento, opcionalmente em combinação com um regime de quimioterapia, o indivíduo possa receber um tratamento adicional para tratar um ou mais sintomas de câncer que permanecem no final do tratamento, ou pode ser refratário à terapia do presente documento.

Tais tratamentos incluem, porém sem limitação, cirurgia, terapia de radiação, terapia de feixe de prótons, transplante de célula-tronco e/ou regimes quimioterapêuticos adicionais.

FORMULAÇÕES

[00159] Vários sistemas de distribuição podem ser usados para administrar conjugados de fármaco com anticorpo. Em determinadas modalidades preferenciais da presente invenção, a administração do composto de conjugado de fármaco com anticorpo é por infusão intravenosa. Em algumas modalidades, a administração é por uma infusão intravenosa de 30 minutos, 1 hora ou duas horas.

[00160] O composto de conjugado de fármaco com anticorpo pode ser administrado como uma composição farmacêutica que compreende um ou mais ingredientes farmaceuticamente compatíveis. Por exemplo, a composição farmacêutica inclui tipicamente um ou mais carreadores farmaceuticamente aceitáveis, por exemplo, carreadores à base de água (por exemplo, líquidos estéreis). Água é um transportador mais típico quando a composição farmacêutica é administrada por via intravenosa.

[00161] A composição, se desejado, também pode conter, por exemplo, sais salinos, tampões, sais, detergentes não iônicos e/ou açúcares. Exemplos de carreadores farmacêuticos adequados são descritos no documento "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E.W. Martin. As formulações correspondem ao modo de administração.

[00162] A presente invenção fornece, por exemplo, composições farmacêuticas que compreendem uma quantidade terapeuticamente eficaz do conjugado de fármaco com anticorpo, um agente de tamponamento, opcionalmente um crioprotetor, opcionalmente um agente de aumento de volume, opcionalmente um sal e, opcionalmente, um tensoativo. Agentes adicionais podem ser adicionados à composição. Um único agente pode servir a múltiplas funções. Por

exemplo, um açúcar, tal como trealose, pode agir tanto como um crioprotetor quanto como um agente de aumento de volume. Quaisquer agentes de tamponamento, tensoativos, crioprotetores e agentes de volume farmaceuticamente aceitáveis adequados podem ser usados de acordo com a presente invenção.

[00163] Além de fornecer métodos para tratar um câncer que expressa CD30, a presente invenção fornece formulações de conjugados de fármaco com anticorpo, incluindo formulações de conjugado de fármaco que foram submetidas à liofilização ou outros métodos de conservação de proteínas, bem como formulações de fármaco com anticorpo que não foram submetidas à liofilização.

[00164] Em algumas modalidades, a formulação de conjugado de fármaco com anticorpo compreende (i) de cerca de 1 a 25 mg/ml, cerca de 3 a cerca de 10 mg/ml de um conjugado de fármaco com anticorpo, ou cerca de 5 mg/ml (por exemplo, um conjugado de fármaco com anticorpo de fórmula i ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo), (ii) de cerca de 5 a 50 mm, de preferência, de cerca de 10 mm a cerca de 25 mm de um tampão selecionado a partir de um tampão de citrato, fosfato ou histidina ou combinações dos mesmos, de preferência, citrato de sódio, fosfato de potássio, histidina, cloridrato de histidina ou combinações dos mesmos, (iii) de cerca de 3% a cerca de 10% de sacarose ou trealose ou combinações das mesmas, (iv) opcionalmente, de cerca de 0,05 a 2 mg/ml de um tensoativo selecionado a partir de polissorbato 20, ou polissorbato 80, ou combinações dos mesmos; e (v) água, em que o ph da composição é de cerca de 5,3 a cerca de 7, de preferência, cerca de 6,6.

[00165] Em algumas modalidades, uma formulação de conjugado de fármaco com anticorpo compreenderá de cerca de 1 a 25 mg/ml, de cerca de 3 a cerca de 10 mg/ml, de preferência, cerca de 5 mg/ml de um conjugado de fármaco com anticorpo, (ii) de cerca de 10 mM a cerca

de 25 mM de um tampão selecionado a partir de citrato de sódio, fosfato de potássio, histidina, cloridrato de histidina ou combinações dos mesmos, (iii) de cerca de 3% a cerca de 7% de trealose ou sacarose ou combinações dos mesmos, opcionalmente, (iv) de cerca de 0,05 a cerca de 1 mg/ml de um tensoativo selecionado a partir de polissorbato 20 ou polissorbato 80 e (v) água, em que o pH da composição é de cerca de 5,3 a cerca de 7, de preferência, cerca de 6,6.

[00166] Em algumas modalidades, uma formulação de conjugado de fármaco com anticorpo compreende cerca de 5 mg/ml de um conjugado de fármaco com anticorpo, (ii) de cerca de 10 mM a cerca de 25 mM de um tampão selecionado a partir de citrato de sódio, fosfato de potássio, histidina, cloridrato de histidina ou combinações dos mesmos, (iii) de cerca de 3% a cerca de 7% de trealose, opcionalmente, (iv) de cerca de 0,05 a cerca de 1 mg/ml de um tensoativo selecionado a partir de polissorbato 20 ou polissorbato 80 e (v) água, em que o pH da composição é de cerca de 5,3 a cerca de 7, de preferência, cerca de 6,6.

[00167] Qualquer uma das formulações descritas acima pode ser armazenada sob uma forma líquida ou congelada e pode ser, opcionalmente, submetida a um processo de conservação. Em algumas modalidades, as formulações descritas acima são liofilizadas, isto é, são submetidas à liofilização. Em algumas modalidades, as formulações descritas acima são submetidas a um processo de conservação, por exemplo, liofilização, e são subsequentemente reconstituídas com um líquido adequado, por exemplo, água. Por liofilizado, entende-se a composição que foi liofilizada sob vácuo. A liofilização é tipicamente realizada congelando-se uma formulação específica, de modo que os solutos sejam separados do solvente (ou solventes). O solvente é, então, removido por sublimação (isto é, secagem primária) e depois por dessorção (isto é, secagem secundária).

[00168] As formulações da presente invenção podem ser usadas com os métodos descritos no presente documento ou com outros métodos para tratar doença. As formulações de conjugado de fármaco com anticorpo podem ser ainda diluídas antes da administração a um indivíduo. Em algumas modalidades, as formulações serão diluídas com solução salina e mantidas em seringas ou bolsas IV antes da administração a um indivíduo. Consequentemente, em algumas modalidades, os métodos para tratar um linfoma de células T maduras em um indivíduo compreenderão administrar a um indivíduo em necessidade de uma dose semanal uma composição farmacêutica que compreende conjugados de fármaco com anticorpo que têm a fórmula I em que a dose administrada de conjugados de fármaco com anticorpo é de cerca de 1,8 mg/kg ou 1,2 mg/kg do peso corporal do indivíduo a 0,9 mg/kg do peso corporal do indivíduo e a composição farmacêutica é administrada por pelo menos três semanas e em que o conjugado de fármaco com anticorpo, antes da administração a um indivíduo, estava presente em uma formulação que compreende (i) de cerca de 1 a 25 mg/ml, de preferência, de cerca de 3 a cerca de 10 mg/ml do conjugado de fármaco com anticorpo (ii) de cerca de 5 a 50 mM, de preferência, de cerca de 10 mM a cerca de 25 mM de um tampão selecionado a partir de citrato de sódio, fosfato de potássio, histidina, cloridrato de histidina ou combinações dos mesmos, (iii) de cerca de 3% a cerca de 10% de sacarose ou trealose ou combinações dos mesmos, (iv) opcionalmente, de cerca de 0,05 a 2 mg/ml de um tensoativo selecionado a partir de polissorbato 20 ou polissorbato 80 ou combinações dos mesmos; e (v) água, em que o pH da composição é de cerca de 5,3 a cerca de 7, de preferência, cerca de 6,6.

[00169] As formulações de produtos quimioterapêuticos contemplados para uso no presente documento, incluindo ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona são fornecidas como

tipicamente usadas no tratamento de cânceres. Por exemplo, ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona estão comercialmente disponíveis e aprovadas pelo FDA dos Estados Unidos e outras agências reguladoras para uso no tratamento de pacientes com vários tipos de câncer. A vincristina está comercialmente disponível e aprovada pelo FDA dos Estados Unidos e outras agências reguladoras para uso em pacientes com vários tipos de câncer.

[00170] A administração do tratamento de estudo deve estar de acordo com o padrão institucional. A dosagem deve se basear na altura e no peso da base de referência do paciente (pré-dose, Ciclo 1 dia 1) ou por padrões institucionais no local. A vincristina é normalmente administrada como uma injeção intravenosa e será administrada no dia 1 de cada ciclo de 21 dias. A dosagem deve se basear na altura e no peso da base de referência do paciente (pré-dose, Ciclo 1 dia 1) ou por padrões institucionais no local.

[00171] A presente invenção também fornece kits para o tratamento de um linfoma de células T maduras. O kit pode compreender (a) um recipiente que contém o conjugado de fármaco com anticorpo e, opcionalmente, recipientes que compreendem um ou mais dentre ciclofosfamida, doxorrubicina e/ou prednisona. Esses kits podem incluir ainda, se desejado, um ou mais de vários componentes de kit de produtos farmacêuticos convencionais, tais como, por exemplo, recipientes com um ou mais carreadores farmaceuticamente aceitáveis, recipientes adicionais, etc., conforme será prontamente evidente para os versados na técnica. Instruções impressas, seja como encartes ou como etiquetas, indicando quantidades dos componentes a serem administrados, orientações para administração e/ou orientações para misturar os componentes, também podem ser incluídas no kit.

EXEMPLOS

[00172] A segurança e a atividade clínicas do brentuximab vedotina

administrado sequencialmente e simultaneamente à quimioterapia de múltiplos agentes foram previamente avaliadas em um estudo de fase 1 em pacientes com diagnóstico recente de neoplasias de células NK e T maduras positivas para CD30, incluindo sALCL (Estudo SGN35-011). Esse estudo de fase 1 foi implementado para determinar a segurança e a atividade de abordagens sequenciais e combinadas de tratamento de primeira linha do brentuximab vedotina com quimioterapia com CHOP ou CHP. A dose máxima tolerada de brentuximab vedotina foi de 1,8 mg/kg administrada concomitantemente com CHP. Em uma análise intermediária nesse estudo (dados apresentados no Fórum de Linfoma de Células T 2012), 20 pacientes desse estudo foram tratados com 1,2 ou 1,8 mg/kg de brentuximab vedotina administrados concomitantemente com CHP por 6 ciclos, seguidos por brentuximab vedotina continuada a cada 3 semanas por até 10 ciclos adicionais para que os pacientes respondam. Os eventos adversos mais comuns foram náusea, fadiga e neuropatia sensorial periférica. Dos pacientes que tiveram uma avaliação de resposta após 6 ciclos de brentuximab vedotina mais CHP, 5 de 5 pacientes atingiram uma CR.

[00173] Dados os resultados do tratamento com brentuximab vedotina no contexto recidivado e refratário, e sua segurança demonstrada quando combinada com CHP em um estudo de Fase I, cogitou-se a hipótese de que uma abordagem de tratamento em adultos que incorpore brentuximab vedotina como parte da terapia de indução de múltiplos agentes na primeira linha possa produzir um benefício de sobrevida livre de progressão (PFS) e sobrevida global (OS). Também é razoável avaliar a substituição de vincristina por brentuximab vedotina devido à atividade observada anteriormente. Ao substituir um agente desregulador de microtúbulos não direcionado por um ADC dirigido a CD30 que fornece um agente desregulador de microtúbulos potente, evitam-se as potenciais toxicidades sobrepostas da neuropatia

periférica que seriam inerentes à liberação de ambos os agentes no mesmo regime.

[00174] É descrito abaixo um estudo clínico de Fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e multicêntrico, desenvolvido para avaliar a eficácia e a segurança da inclusão de brentuximab vedotina no tratamento de linfomas de células T maduras positivas para CD30, recentemente diagnosticados, como terapia de primeira linha.

[00175] O critério de avaliação primário desse estudo, PFS, é um dos critérios de avaliação recomendados pelo FDA (FDA Guidance for Industry "Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics") e pela EMA ("Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man", CPMP/EWP/205/95/Rev.3/Corr.2) para aprovação de fármacos anticâncer. Definido como o tempo de randomização até a progressão ou morte objetiva do tumor, PFS é um reflexo direto de crescimento de tumor e pode ser avaliada antes da determinação de um benefício de sobrevivência. Além disso, como a PFS inclui mortes por qualquer causa, pode ser uma correlação com a sobrevida geral, um critério de avaliação secundário desse estudo. Uma vantagem adicional de PFS é que sua determinação não é confundida pela terapia subsequente. Nesse estudo, radioterapia pós-tratamento, quimioterapia pós-tratamento com o objetivo de mobilizar células-tronco do sangue periférico ou SCT autólogo ou alogênico consolidado não são considerados novos tratamentos anticâncer subsequentes, pois não são administrados para tratar doenças progressivas.

[00176] Critérios padronizados são empregados para avaliar a progressão (Cheson 2007). Para garantir uma aplicação consistente e imparcial desses critérios, todos os estudos de imagem realizados para confirmar o status da doença e avaliar a progressão durante o estudo serão submetidos a um laboratório central de imaginologia de terceiros independente para análise cega e todos os pacientes terão avaliações

para progressão realizada na mesma programação.

MATERIAIS E MÉTODOS

[00177] ESTUDO EXPERIMENTAL: Aproximadamente 450 pacientes (aproximadamente 225 pacientes por grupo de tratamento) são randomizados nesse estudo. O padrão de atendimento nessa população de pacientes consiste em 6 a 8 ciclos de quimioterapia com CHOP. Os pacientes são randomizados em uma maneira de 1:1 para receber ciclos de tratamento de 21 dias em 1 dos 2 grupos de tratamento a seguir: grupo padrão de atendimento: 6 a 8 ciclos de CHOP; ou grupo experimental: 6 a 8 ciclos de brentuximab vedotina mais CHP (A + CHP). Uma meta de 8 ciclos de tratamento de estudo é administrada, por decisão do investigador, com base nas características específicas do paciente, incluindo estágio de doença e pontuação de risco de IPI.

[00178] PACIENTES: Pacientes com linfomas de células T maduras positivas para CD30 recém-diagnosticados de acordo com a classificação Europeia-Americana revisada de Linfoma WHO 2008 por avaliação local estão incluídos no estudo. As histologias elegíveis são limitadas ao seguinte: sALCL positivo para ALK com uma pontuação de IPI maior ou igual a 2; SALCL negativo para ALK; PTCL-NOS; AITL; leucemia/linfoma de células T de adulto (ATLL; apenas tipos agudos e linfoma, devem ser positivos para o vírus 1 de leucemia de células T humanas); Linfoma de células T associado à enteropatia (EATL); Linfoma de células T hepatosplênico; doença de acúmulo de fluorodesoxiglucose (FDG) por PET e doença mensurável de pelo menos 1,5 cm pela TC, avaliada pelo radiologista do local, e idade maior ou igual a 18 anos. Os pacientes foram obrigados a ter um status de desempenho do Grupo de Oncologia Cooperativa Oriental ≤2 e contagem absoluta satisfatória de neutrófilos e plaquetas, níveis de hemoglobina e níveis de marcadores de função hepática e renal.

[00179] Os critérios de exclusão incluem histórico de outro câncer

invasivo primário, malignidade hematológica ou síndrome mielodisplásica que não está em remissão há pelo menos 3 anos. Nenhum indivíduo deve ter diagnóstico atual de qualquer um dos seguintes: Linfomas e distúrbios linfoproliferativos de células T positivos para CD30 cutâneos primários. ALCL cutâneo com disseminação extracutânea de tumor além dos gânglios linfáticos locorregionais é elegível (é permitido tratamento anterior com único agente para tratar doenças cutâneas e locorregionais), Micose fungoide (MF), incluindo MF transformada, Histórico de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), doença cerebral/meníngea relacionada à malignidade subjacente, tratamento prévio com brentuximab vedotina, neuropatia periférica basal \geq grau 2 (conforme NCI CTCAE, Versão 4.03) ou pacientes com a forma desmielinizante da síndrome de Charcot-Marie-Tooth.

[00180] Opcionalmente, o fator estimulador de granulopoiese é administrado profilaticamente se o paciente apresentar neutropenia. O fator estimulador de granulopoiese é administrado com o uso de regimes padrão conhecidos na técnica. Contempla-se que a administração do fator estimulador de granulopoiese no início do tratamento reduzirá a incidência de neutropenia e/ou infecção.

[00181] Critérios de avaliação: O critério de avaliação primário é a sobrevida livre de progressão modificada (PFS), definida como o tempo até a progressão, a morte ou a evidência de não CR após a conclusão da terapia de primeira linha por instalação de revisão independente (IRF). O momento do evento modificado é a data da primeira varredura de PET após a conclusão da terapia de primeira linha, demonstrando a ausência de CR, definida como pontuação de Deauville de ≥ 3 . Na ausência de progressão de doença, uma comutação para uma terapia de primeira linha alternativa, por qualquer razão, antes da conclusão do tratamento com o regime randomizado, não foi considerada um evento.

[00182] Os critérios de avaliação secundários incluem PFS por IRF para pacientes com sALCL, taxa de remissão completa (CR) por IRF após a conclusão do tratamento de estudo, sobrevida global (OS) definida como o tempo a partir da randomização até a morte devido a qualquer causa, taxa de resposta objetiva (ORR) por IRF após a conclusão do tratamento do estudo, tipo, incidência, severidade, gravidade e relação de eventos adversos. A taxa de remissão completa (RC) é definida como a proporção de pacientes com CR no final do tratamento por IRF, de acordo com os Critérios de Resposta Revisados para Linfoma Maligno (Cheson 2007). Os pacientes cuja resposta à doença não puder ser avaliada serão classificados como não respondedores ao cálculo da taxa de CR.

[00183] A sobrevida global (OS) é definida como o tempo entre a randomização e a morte devido a qualquer causa. Especificamente, OS = Data da morte - Data da randomização + 1. Para um paciente que não se sabe se morreu até o final do acompanhamento de estudo, a observação de OS é censurada na data em que o paciente soube que estava vivo pela última vez (isto é, data do último contato). Pacientes que não possuem dados além do dia de randomização terão seu tempo de sobrevivência censurado na data de randomização (isto é, duração de OS de 1 dia). ORR por IRF é definida como a proporção de pacientes com CR ou remissão parcial (PR) por IRF após a conclusão do tratamento de estudo (em EOT), de acordo com os Critérios de Resposta Revisados para Linfoma Maligno (Cheson 2007).

[00184] Critérios de avaliação adicionais incluem incidência de anticorpos antiterapêuticos (ATA) a brentuximab vedotina (definida como a proporção de pacientes que desenvolvem ATA a qualquer momento durante o estudo), Utilização de Recursos Médicos com base no número de consultas médicas, qualidade de vida medida pelo questionário central de qualidade de vida da Organização Europeia para

Pesquisa e Tratamento de Câncer (EORTC) (QLQ-C30) e Qualidade de vida europeia em 5 dimensões (EQ-5D).

[00185] Avaliações: A resposta e a progressão são avaliadas conforme estabelecido acima. As varreduras de tomografia computadorizada são realizadas na triagem, após o Ciclo 4, após a última dose da terapia de primeira linha e, durante o período de acompanhamento, a cada 3 meses nos primeiros dois anos e 6 meses depois. As varreduras de PET são realizadas na triagem, no final do Ciclo 4 e no final do tratamento.

[00186] A segurança é avaliada pela incidência de eventos adversos, com o uso do Dicionário Médico de Atividades Regulatórias (MedDRA; v19.0) e os Critérios de Terminologia Comuns do National Cancer Institute para Eventos Adversos v4.03, e por alterações nos sinais vitais e resultados laboratoriais clínicos.

[00187] Os questionários de resultados relatados pelo paciente são realizados periodicamente durante todo o tratamento, por exemplo, durante cada ciclo. O European Quality of Life (EuroQOL) EQ-5D é um questionário de 5 itens com uma escala visual analógica de "termômetro" que varia de 0 (pior estado de saúde imaginável) a 100 (melhor estado de saúde imaginável).

[00188] O FACT/GOG-NTX é um questionário autoaplicável para avaliar alterações na qualidade de vida e avaliação dos sintomas neurológicos induzidos pelo tratamento (sensoriais, auditivas, motoras e disfunções). Os pacientes pontuam seu bem-estar selecionando-se a frequência com a qual se associam a uma determinada afirmação (0 sendo "nada", até 4 sendo "muito"). A subescala de neurotoxicidade consiste em 11 perguntas.

[00189] O EORTC QLQ-C30 é um questionário desenvolvido para avaliar a qualidade de vida de pacientes com câncer. O QLQ-C30 incorpora 9 escalas de vários itens: 5 escalas funcionais (físicas, de

função, cognitivas, emocionais e sociais), 3 escalas de sintomas (fadiga, dor e náuseas e vômitos) e uma escala global de saúde e qualidade de vida (Aaronson 1993).

[00190] Todas as avaliações de eficácia são realizadas com o uso da população com intenção de tratar, a menos que especificado de outra forma. A segurança é analisada em pacientes que receberam pelo menos uma dose de fármaco de estudo (população de segurança).

[00191] É previsto que o tratamento com terapia com A + CHP reduz efeitos adversos, tais como neuropatia periférica e comprometimento hepático ou renal, quando as doses de brentuximab vedotina são reduzidas após o aparecimento de neuropatia de Grau 2 ou maior em um indivíduo. As doses podem ser reduzidas para 1,2 mg/kg ou 0,9 mg/kg ou uma dose dentro desse intervalo.

[00192] Além disso, a administração profilática de um fator estimulador de granulopoiese, tal como GCSF, no início do tratamento com terapia com A + CHP reduz a incidência de neutropenia em indivíduos, incluindo neutropenia febril. As taxas de infecção também podem diminuir com a administração profilática de um fator estimulador de granulopoiese.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

[00193] Um total de 452 indivíduos foram randomizados no estudo: 226 no grupo com A + CHP e 226 no grupo de CHOP. Um total de 370 indivíduos (82%) completou o tratamento; 192 indivíduos (85%) no grupo com A + CHP e 178 indivíduos (79%) no grupo de CHOP. Até a data limite de 15 de agosto de 2018, 296 indivíduos (65%) permaneceram em acompanhamento a longo prazo; 157 indivíduos (69%) no grupo de A + CHP e 139 indivíduos (62%) no grupo de CHOP. A idade média geral foi de 58 anos (variação de 18 a 85). A maioria dos indivíduos era do sexo masculino (63%) e branca (62%). O protocolo exigia que $75\% \pm 5\%$ dos indivíduos tivessem um diagnóstico de sCLCL

para apoiar o critério de avaliação secundário de PFS nessa população; portanto, 316 dos 452 indivíduos inscritos (70%) tiveram um diagnóstico de sALCL por avaliação local. Dos 316 indivíduos com sALCL, 218 (69%) eram negativos para ALK (48% da população total de indivíduos randomizados). O tempo médio desde o diagnóstico inicial da doença até a primeira dose do tratamento de estudo foi de 0,9 meses (variação de 0 a 19 meses). No geral, 53% dos indivíduos apresentaram doença em estágio IV no diagnóstico inicial. Não houve diferenças significativas na demografia e nas características de base de referência entre os grupos de tratamento.

[00194] Os indivíduos foram divididos aleatoriamente em uma razão de 1:1 para receber ciclos de 21 dias de A + CHP ou CHOP por 6 ou 8 ciclos, com o número de ciclos determinado no início e com base no critério do investigador. A vincristina foi omitida do tratamento combinado com brentuximab vedotina para eliminar o potencial de neurotoxicidade adicional. Todos os indivíduos receberam os componentes de CHP do regime com CHOP (750 mg/m^2 de ciclofosfamida e 50 mg/m^2 de doxorrubicina administrados por via IV no dia 1 de cada ciclo; 100 mg de prednisona diariamente administrados por via oral nos dias 1 a 5 de cada ciclo). O brentuximab vedotina (grupo de A + CHP; $1,8\text{ mg/kg}$ administrado por via IV no dia 1 de cada ciclo) ou vincristina (grupo de CHOP; $1,4\text{ mg/m}^2$ [máximo de $2,0\text{ mg}$] administrado por via IV no dia 1 de cada ciclo) foram distribuídos após CHP para indivíduos em uma maneira duplo-cega e controladaativamente (os indivíduos receberam brentuximab vedotina e um placebo de vincristina ou vincristina e um placebo de brentuximab vedotina). A TCS ou radioterapia consolidada após o tratamento foi permitida a critério do investigador após a administração de pelo menos 6 ciclos de tratamento de estudo (a intenção foi pré-especificada).

[00195] A randomização foi estratificada por subtipo histológico por

avaliação de patologia local (sALCL positivo para ALK vs. todas as outras histologias) e pontuação 16 do Índice Prognóstico Internacional (IPI) de base de referência (0 a 1 vs 2 a 3 vs 4 a 5).

[00196] Os critérios de avaliação primários e todos os principais critérios de avaliação secundários desse estudo foram atendidos e foram estatisticamente significativos. O objetivo primário desse estudo, sobrevida livre de progressão (PFS) por instalação de revisão independente (IRF), foi definido como o tempo entre a data de randomização até a data da primeira documentação de doença progressiva (DP), a morte por qualquer causa ou recebimento de quimioterapia anticâncer subsequente para tratar doenças residuais ou progressivas, o que ocorrer primeiro. O recebimento de radioterapia consolidada pós-tratamento, quimioterapia pós-tratamento com o objetivo de mobilizar células-tronco periféricas ou SCT autólogo ou alogênico consolidado não foi considerado progressão de doença ou como início de nova terapia anticâncer.

[00197] Os resultados do estudo mostram que PFS por IRF foi significativamente melhorado no grupo de A + CHP em comparação com o grupo com CHOP (HR estratificado 0,71 [CI a 95%: 0,54, 0,93], P = 0,011). A diferença equivale a uma redução de 29% no risco de eventos de PFS (progressão da doença, morte ou recebimento de nova terapia) para A + CHP versus CHOP.

ANÁLISE DE CRITÉRIO DE AVALIAÇÃO SECUNDÁRIO

[00198] Houve uma redução de 41% no risco de eventos de PFS por IRF para o subconjunto de indivíduos com sALCL no grupo de A + CHP em comparação com o grupo com CHOP (HR 0,59 [CI a 95%: 0,42, 0,84], P = 0,0031), consistente com os resultados da análise primária.

[00199] A taxa de resposta completa (CR) no final do tratamento (EOT) pela avaliação por IRF foi de 68% (CI a 95%: 61,2, 73,7) para indivíduos no grupo de A + CHP em comparação com 56% (CI a 95%:

49,0, 62,3) para indivíduos no grupo com CHOP. A diferença da taxa de CR entre os grupos foi estatisticamente significante pelo teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ($P = 0,0066$). A sobrevida global (OS) foi significativamente melhorada com A + CHP versus CHOP ($P = 0,024$). O HR estratificado foi de 0,66 (IC 95%: 0,46, 0,95), o que equivale a uma redução de 34% no risco de morte para indivíduos tratados com A + CHP versus CHOP. No momento da análise primária, 124 indivíduos (27%) haviam morrido; 51 indivíduos (23%) no grupo de A + CHP versus 73 indivíduos (32%) no grupo de CHOP.

[00200] A taxa de resposta geral (ORR) em EOT pela avaliação de IRF foi de 83% (CI a 95%: 77,7, 87,8) para indivíduos no grupo de A + CHP em comparação com 72% (CI a 95%: 65,8, 77,9) para indivíduos no grupo de CHOP. A diferença na taxa de resposta foi estatisticamente significante pelo teste estratificado de CMH ($P = 0,0032$).

[00201] As tabelas 1 a 6 a seguir mostram a análise detalhada em PFS por IRF e OS para vários subgrupos:

TABELA 1. ANÁLISE DE PFS POR IRF E OS COM BASE EM PONTUAÇÕES DE IPI

Pontuação de IPI	Análise de Subgrupo de PFS por IRF			Análise Global de Subgrupos de Sobrevida		
	Evento/N		Taxa de Risco (CI a 95%)	Evento/N		Taxa de Risco (CI a 95%)
	A + CHP	CHOP		A + CHP	CHOP	
0 a 1	18/52	27/48	0,53 (0,29, 0,97)	5/52	10/48	0,46 (0,16, 1,33)
2 a 3	56/141	77/145	0,71 (0,50, 1,00)	29/141	48/145	0,56 (0,35, 0,89)
4 a 5	21/33	20/33	1,03 (0,55, 1,92)	17/33	15/33	1,15 (0,58, 2,31)

TABELA 2. ANÁLISE EM PFS POR IRF E OS COM BASE NA IDADE

Idade	Análise de Subgrupo de PFS por IRF			Análise Global de Subgrupos de Sobrevida		
	Evento/N		Taxa de Risco (CI a 95%)	Evento/N		Taxa de Risco (CI a 95%)
	A + CHP	CHOP		A + CHP	CHOP	
< 65 anos	54/157	75/156	0,67 (0,47, 0,95)	26/157	37/156	0,64 (0,39, 1,06)
≥ 65 anos	41/69	49/70	0,70 (0,46, 1,08)	25/69	36/70	0,64 (0,38, 1,08)

TABELA 3. ANÁLISE DE PFS POR IRF E OS COM BASE NO SEXO

Sexo	Análise de Subgrupo de PFS por IRF			Análise Global de Subgrupos de Sobrevida		
	Evento/N		Taxa de Risco (CI a 95%)	Evento/N		Taxa de Risco (CI a 95%)
	A + CHP	CHOP		A + CHP	CHOP	
Masculino	59/133	80/151	0,80 (0,57, 1,13)	32/133	49/151	0,68 (0,43, 1,06)
Feminino	36/93	44/75	0,49 (0,31, 0,78)	19/93	24/75	0,66 (0,36, 1,22)

TABELA 4. ANÁLISE DE PFS POR IRF E OS COM BASE NO STATUS DE ECOG DE BASE DE REFERÊNCIA

Status de ECOG de Base de Referência	Análise de Subgrupo de PFS por IRF			Análise Global de Subgrupos de Sobrevida		
	Evento/N		Taxa de Risco (CI a 95%)	Evento/N		Taxa de Risco (CI a 95%)
	A + CHP	CHOP		A + CHP	CHOP	
0/1	76/174	105/179	0,66 (0,49, 0,89)	34/174	61/179	0,51 (0,34, 0,78)
2	19/51	19/47	0,98 (0,51, 1,87)	17/51	12/47	1,48 (0,70, 3,11)

TABELA 5. ANÁLISE DE PFS POR IRF E OS COM BASE NO ESTÁGIO DA DOENÇA

Estágio da Doença	Análise de Subgrupo de PFS por IRF			Análise Global de Subgrupos de Sobrevida		
	Evento/N		Taxa de Risco (CI a 95%)	Evento/N		Taxa de Risco (CI a 95%)
	A + CHP	CHOP		A + CHP	CHOP	
I ou II	15/42	19/46	0,95 (0,48, 1,88)	7/42	12/46	0,66 (0,25, 1,71)
III	29/57	35/67	0,69 (0,42, 1,14)	13/57	17/67	0,71 (0,33, 1,49)
IV	51/127	70/113	0,64 (0,45, 0,93)	31/127	44/113	0,68 (0,43, 1,07)

TABELA 6. Análise de PFS por IRF e OS com base na Indicação de Doença

Indicação de doença	Análise de Subgrupo de PFS por IRF			Análise Global de Subgrupos de Sobrevida		
	Evento/N		Taxa de Risco (CI a 95%)	Evento/N		Taxa de Risco (CI a 95%)
	A + CHP	CHOP		A + CHP	CHOP	
sALCL positivo para ALK	5/49	16/49	0,29 (0,11, 0,79)	4/49	10/49	0,38 (0,12, 1,22)
sALCL negativo para ALK	50/113	60/105	0,65 (0,44, 0,95)	25/113	34/105	0,58 (0,35, 0,98)
AITL	18/30	13/24	1,40 (0,64, 3,07)	8/30	6/24	0,87 (0,29, 2,58)
PTCL-NOS	19/29	31/43	0,75 (0,41, 1,37)	11/29	20/43	0,83 (0,38, 1,80)

*A taxa de risco nas tabelas acima compara os benefícios clínicos de um grupo de tratamento contra outro no ensaio clínico. Uma taxa de risco inferior a 1 significa que o grupo de tratamento com A + CHP forneceu melhores benefícios clínicos do que o grupo de tratamento com CHOP

SEGURANÇA

[00202] A duração do tratamento foi similar entre os dois grupos de tratamento; o número médio de semanas de tratamento por indivíduo foi de 18,1 (faixa, 3 a 34) no grupo de A + CHP e de 18,0 (faixa, 3 a 31) no grupo de CHOP. O número médio de ciclos recebidos foi de 6 (intervalo de 1 a 8) para os dois grupos de tratamento. A intensidade mediana de dose relativa de brentuximab vedotina foi de 99,2% (variação de 49% a 104%). A intensidade mediana de dose relativa de vincristina foi de 99,1% (variação de 42% a 116%).

[00203] A incidência total de eventos adversos emergentes do tratamento (TEAEs), TEAEs de Grau 3 ou superior e eventos adversos graves (SAEs) foi similar entre os grupos de tratamento (consultar a Tabela 2). Havia menos TEAEs de Grau 5 no grupo de A + CHP. A incidência de indivíduos que interromperam o tratamento devido a um AE foi similar entre os grupos de tratamento (6% e 7% para A + CHP e CHOP, respectivamente). O único TEAE que resultou na descontinuação do tratamento para mais de um indivíduo no grupo de A + CHP foi a neuropatia sensorial periférica (2 indivíduos, 1%).

[00204] A neuropatia periférica (NP) ocorreu em uma incidência similar em ambos os braços, foi administrável e resolvida ao longo do tempo: PN emergente de tratamento foi relatada para 117 indivíduos (52%) no grupo de A + CHP e 124 indivíduos (55%) no grupo de CHOP. A maioria das PN emergentes do tratamento em ambos os grupos de tratamento foi de Grau 1. PN de grau 3 ocorreu em 8 indivíduos (4%) no grupo de A + CHP e 10 indivíduos (4%) no grupo de CHOP. PN de grau 4 ocorreu em 1 indivíduo no grupo de A + CHP (nenhum indivíduo no grupo de CHOP).

[00205] No último acompanhamento, 102/117 (87%) indivíduos no grupo de A + CHP tiveram resolução completa ou eventos residuais de PN emergente do tratamento de Grau 1, em comparação com 111/124

indivíduos (90%) no grupo de CHOP. No grupo de A + CHP, 15 de 117 indivíduos (13%) tinham PN residual de Grau 2 e 2 indivíduos (2%) tinham PN residual de Grau 3; no grupo de CHOP, 12/124 indivíduos (10%) tinham PN residual de Grau 2 e 1 indivíduo (1%) tinha PN residual de Grau 3.

[00206] O tempo médio para resolução dos eventos de PN no grupo de A + CHP foi de 17 semanas (faixa, 0 a 195) versus 11,4 semanas (faixa, 0 a 220) no grupo de CHOP.

[00207] A incidência geral de neutropenia febril emergente do tratamento foi similar nos dois grupos de tratamento (18% versus 15% para A + CHP versus CHOP, respectivamente) (Tabela 7). A adição de G-CSF profilático primário reduziu a incidência e a gravidade em um grau similar nos dois grupos.

TABELA 7: SUMÁRIO DA NEUTROPEНИA POR PROFILAXIA PRIMÁRIA COM G-CSF

	A+CHP (N = 223)		CCHOP (N = 226)	
	Sem Profilaxia Primária de G-CSF (N=148) n (%)	Profilaxia Primária de G-CSF* (N=75) n (%)	Sem Profilaxia Primária de G-CSF (N=165) n (%)	Profilaxia Primária de G-CSF* (N=61) n (%)
Indivíduos, n (%)				
Neutropenia febril no Ciclo 1, n (%)	17 (11)	9 (12)	16 (10)	4 (7)
Neutropenia febril em estudo, n (%)	29 (20)	12 (16)	26 (16)	7 (11)
Incidência de neutropenia de Grau 3 ou superior †, n (%)	67 (45)	10 (13)	69 (42)	8 (13)
Incidência de neutropenia de Grau 4 ou superior †, n (%)	39 (26)	7 (9)	43 (26)	6 (10)
Incidência de infecções e infestações de Grau 3 ou superior (SOC), n (%)	30 (20)	12 (16)	23 (14)	8 (13)
Incidência de eventos adversos graves de neutropenia febril, neutropenia, sepse, sepse neutropênica, pirexia ou infecções e infestações (SOC), n (%)	41 (28)	23 (31)	37 (22)	15 (25)

[00208] Os resultados do estudo demonstraram que o tratamento combinado com ADCETRIS mais CHP foi superior ao grupo de controle para PFS, avaliado por uma Instalação de Análise Independente (IRF; razão de risco = 0,71; valor de p = 0,0110). O grupo de ADCETRIS mais CHP também demonstrou sobrevida global superior, um critério de avaliação secundário principal, comparado a CHOP (razão de risco = 0,66; valor de p = 0,0244). Todos os demais critérios de avaliação secundários principais, incluindo PFS em pacientes com linfoma anaplásico sistêmico de células grandes (sALCL), taxa de remissão completa e taxa de resposta objetiva, foram estatisticamente significativos em favor do grupo de ADCETRIS mais CHP. O perfil de segurança de ADCETRIS mais CHP nesse ensaio clínico foi comparável a CHOP e consistente com o perfil de segurança bem-estabelecido de ADCETRIS em combinação com quimioterapia.

[00209] Espera-se que inúmeras modificações e variações da invenção, conforme estabelecido nos exemplos ilustrativos acima, ocorram para os versados na técnica. Consequentemente, apenas tais limitações como aparecem nas reivindicações anexas devem ser colocadas na invenção.

REFERÊNCIAS

[00210] Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC and et al. (1993). J Natl Cancer Inst 85: 365-76.

[00211] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, Coiffier B, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E, Rosen ST, Stroobants S, Lister TA, Hoppe RT, Dreyling M, Tobinai K, Vose JM, Connors JM, Federico M and Diehl V (2007). J Clin Oncol 25: 579-86.

[00212] Clopper CJ and Pearson ES (1934). The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. Biometrika 26: 404-413. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H,

- Bouabdallah R, Morel P, Van Den Neste E, Salles G, Gaulard P, Reyes F, Lederlin P and Gisselbrecht C (2002). *N Engl J Med* 346: 235-42.
- [00213] Collett D (1994). Interval-censored survival data. Modelling survival data in medical research. Boca Raton, Fla., Chapman & Hall/CRC: 237-251. Dearden CE, Johnson R, Pettengell R, Devereux S, Cwynarski K, Whittaker S and McMillan A (2011). *Br J Haematol* 153: 451-85.
- [00214] Mercadal S, Briones J, Xicoy B, Pedro C, Escoda L, Estany C, Camos M, Colomo L, Espinosa I, Martinez S, Ribera JM, Martino R, Gutierrez-Garcia G, Montserrat E and Lopez-Guillermo A (2008). *Ann Oncol* 19: 958-63. National Comprehensive Cancer Network (2013). NCCN Guidelines Version 1.2013: Non-Hodgkin's Lymphomas. Disponível em: <http://www.nccn.org>. Acessado em 21 de fevereiro de 2013.
- [00215] Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, Matous J, Ramchandren R, Fanale M, Connors JM, Yang Y, Sievers EL, Kennedy DA and Shustov A (2012). *J Clin Oncol* 30: 2190-6.
- [00216] Savage KJ (2008). Prognosis and primary therapy in peripheral T-cell lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*: 280-8.
- [00217] Schmitz N, Trumper L, Ziepert M, Nickelsen M, Ho AD, Metzner B, Peter N, Loeffler M, Rosenwald A and Pfreundschuh M (2010). *Blood* 116: 3418-25.
- [00218] Shipp MA (1993). *N. Engl J. Med.* 329: 987-94.
- [00219] Simon A, Peoch M, Casassus P, Deconinck E, Colombat P, Desablens B, Tournilhac O, Eghbali H, Foussard C, Jaubert J, Vilque JP, Rossi JF, Lucas V, Delwail V, Thyss A, Maloisel F, Milpied N, le Gouill S, Lamy T and Gressin R (2010). *Br J Haematol* 151: 159-66.
- [00220] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J and Vardiman JW (2008). Chapter 11: Mature T- and NK-cell

Neoplasms. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, França, International Agency for Research on Cancer: 269-319.

[00221] Vose J, Armitage J and Weisenburger D (2008). *J Clin Oncol* 26: 4124-30.

[00222] Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL and Forero-Torres A (2010). *N Engl J Med* 363: 1812-21.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para tratamento de um indivíduo com linfoma de células T maduras que exibiu neuropatia periférica de Grau 2 ou superior após o início do tratamento com uma terapia combinada caracterizado pelo fato de que compreende um conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 na dose de 1,8 mg/kg a cada três semanas em combinação com uma quimioterapia que consiste essencialmente em ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona (CHP), que compreende a administração de conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 a uma dose entre 0,9 mg/kg a 1,2 mg/kg.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que, quando o indivíduo exibe neuropatia de Grau 3, a administração de terapia de conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 é retida até que a neuropatia periférica diminua para Grau 2 ou menos e, então, 0,9 a 1,2 mg/kg de terapia de conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 é administrada.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que a dose do conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 é aumentada para 1,8 mg/kg após a neuropatia periférica de Grau 2 ou Grau 3 melhorar para Grau 1 ou inferior.

4. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que a terapia combinada é administrada a cada três semanas.

5. Método, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a terapia combinada é administrada no dia 1 de um ciclo de 21 dias.

6. Método, de acordo com a reivindicação 4 ou 5, caracterizado pelo fato de que a terapia combinada é administrada por não mais do que seis a oito ciclos.

7. Método, de acordo com a reivindicação 4 ou 5,

caracterizado pelo fato de que a terapia combinada é administrada por oito ciclos.

8. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 7, caracterizado pelo fato de que o indivíduo recebe um conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 de agente único por oito a 10 ciclos adicionais por um total de 16 ciclos.

9. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que a terapia combinada é administrada até que um PET scan determine que não há nenhum tumor ou nenhuma progressão de tumor.

10. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que a terapia combinada reduz parestesia, hipoestesia, polineuropatia, fraqueza muscular e polineuropatia desmielinizante.

11. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que a neuropatia é neuropatia motora periférica ou neuropatia sensorial periférica.

12. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que a dose de conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 é retardada em uma semana ou duas semanas, e a terapia combinada é continuada quando a neuropatia for resolvida ou determinada como sendo de Grau 1 ou inferior.

13. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que o conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 é brentuximab vedotina.

14. Método para tratamento de um linfoma de células T maduras em um indivíduo caracterizado pelo fato de que compreende a administração de uma terapia combinada compreendendo um conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 em combinação com

uma quimioterapia que consiste essencialmente em ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona (CHP) e administração profilática de um fator estimulador de granulopoiese, em que o fator estimulador de granulopoiese é administrado com o início da terapia combinada.

15. Método, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que o fator estimulador de granulopoiese é administrado de 1 dia a 7 dias, ou de 2 dias a 5 dias, após o início da terapia combinada.

16. Método, de acordo com a reivindicação 14 ou 15, caracterizado pelo fato de que o fator estimulador de granulopoiese é administrado de 1 dia a 7 dias após uma segunda ou subsequente administração da terapia combinada.

17. Método, de acordo com a reivindicação 14 ou 15, caracterizado pelo fato de que o fator estimulador de granulopoiese é administrado de 2 dias a 5 dias após uma segunda ou subsequente administração da terapia combinada.

18. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 17, caracterizado pelo fato de que o fator estimulador de granulopoiese é administrado a um indivíduo que não recebeu terapia de conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 anteriormente.

19. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 18, caracterizado pelo fato de que o indivíduo não experimentou neutropenia grau 3-4 emergente de tratamento após administração da terapia combinada.

20. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 19, caracterizado pelo fato de que o conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 é brentuximab vedotina.

21. Método para reduzir a incidência de neutropenia em um indivíduo com linfoma de células T maduras e receber uma terapia

combinada que compreende um conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 em combinação com uma quimioterapia que consiste essencialmente em ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona (CHP) caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao indivíduo um fator estimulador de granulopoiese, em que o fator estimulador de granulopoiese é administrado com o início da terapia combinada.

22. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 21, caracterizado pelo fato de que o fator estimulador de granulopoiese é um fator estimulador de colônia de granulócito (GCSF).

23. Método, de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que o GCSF é um GCSF de ação prolongada ou um GCSF de ação não prolongada.

24. Método, de acordo com a reivindicação 22 ou 23, caracterizado pelo fato de que o GCSF é GCSF de ação prolongada e é administrado 1 dia ou 2 dias após o início da terapia combinada.

25. Método, de acordo com a reivindicação 22 ou 23, caracterizado pelo fato de que o GCSF não é de ação prolongada e é administrado 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7 dias após o início da terapia combinada.

26. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 25, caracterizado pelo fato de que a terapia combinada é administrada a cada 3 semanas.

27. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 25, caracterizado pelo fato de que a terapia combinada é administrada a cada 2 semanas.

28. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 27, caracterizado pelo fato de que a terapia combinada é administrada no dia 1 de um ciclo de 21 dias.

29. Método, de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que a terapia combinada é administrada por

não mais do que seis a oito ciclos.

30. Método, de acordo com a reivindicação 28 ou 29, caracterizado pelo fato de que a terapia combinada é administrada por oito ciclos.

31. Método, de acordo com a reivindicação 29 ou 30, caracterizado pelo fato de que o indivíduo recebe um conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 de agente único por oito a 10 ciclos adicionais por um total de 16 ciclos.

32. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-CD30 do conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 compreende

i) uma CDR1 de cadeia pesada estabelecida na SEQ ID NO: 4, uma CDR2 de cadeia pesada estabelecida na SEQ ID NO: 6, uma CDR3 de cadeia pesada estabelecida na SEQ ID NO: 8; e
ii) uma CDR1 de cadeia leve estabelecida na SEQ ID NO: 12, uma CDR2 de cadeia leve estabelecida na SEQ ID NO: 14 e uma CDR13 de cadeia leve estabelecida em SEQ ID NO: 16.

33. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 32, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-CD30 do conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 compreende

i) uma sequência de aminoácidos pelo menos 85% idêntica a uma região variável de cadeia pesada estabelecida na SEQ ID NO: 2 e
ii) uma sequência de aminoácido pelo menos 85% idêntica a uma região variável de cadeia leve estabelecida na SEQ ID NO: 10.

34. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 33, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-CD30 do conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 é um anticorpo anti-CD30 monoclonal.

35. Método, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 34, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-CD30 do conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 é um anticorpo AC10 quimérico.

36. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 35, caracterizado pelo fato de que o conjugado de fármaco de anticorpo compreende monometil-auristatina E e um ligante clivável de protease.

37. Método, de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que o ligante clivável de protease compreende um espaçador tiolreativo e um dipeptídeo.

38. Método, de acordo com a reivindicação 36 ou 37, caracterizado pelo fato de que o ligante clivável de protease consiste em um espaçador maleimidocaproil tiolreativo, um dipeptídeo valina-citrulina e um espaçador p-amino-benziloxicarbonila.

39. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 38, caracterizado pelo fato de que o conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 é brentuximab vedotina.

40. Método, de acordo com a reivindicação 39, caracterizado pelo fato de que o conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 é brentuximab vedotina e é administrado a 1,8 mg/kg, ciclofosfamida é administrada a 750 mg/m², doxorrubicina é administrada a 50 mg/m² e prednisona é administrada a 100 mg nos dias 1 a 5 de um ciclo de 21 dias.

41. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 40, caracterizado pelo fato de que o fator estimulador de granulopoiese é administrado em uma faixa de dose de 5 a 10 mcg/kg/dia, ou 300 a 600 mcg/dia, ou 6 mg/dose.

42. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 41, caracterizado pelo fato de que o fator estimulador de granulopoiese é dado intravenosamente ou

subcutaneamente.

43. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 42, caracterizado pelo fato de que o fator estimulador de granulopoiese é dado em uma dose única ou em doses múltiplas.

44. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 43, caracterizado pelo fato de que o indivíduo sofre de um linfoma de células T maduras selecionado do grupo que consiste em linfoma de células T periférico (PTCL), organismos de PTCL geralmente se manifestando como envolvimento nodal, linfoma de células T angioimunoblastica, linfomas anaplásicos de células grandes, linfoma periférico de células T não especificado de outra forma, linfoma subcutâneo de células T semelhante a paniculite, linfoma hepatoesplênico de células T gama delta, linfoma de células T intestinal semelhante a enteropatia e linfoma de células T extranodal de tipo nasal.

45. Método, de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo fato de que o linfoma de células T maduras é PTCL.

46. Método, de acordo com a reivindicação 44 ou 45, caracterizado pelo fato de que o PTCL é selecionado a partir do grupo que consiste em linfoma anaplásico sistêmico de células grandes (sALCL), linfoma angioimunoblastico de células T (AITL), linfoma periférico de células T não especificado de outro modo (PTCL-NOS), leucemia/linfoma de células T adultas (ATLL), linfoma de células T associadas à enteropatia (EATL) e linfoma de células T hepatosplênicas.

47. Método, de acordo com a reivindicação 45 ou 46, caracterizado pelo fato de que o PTCL é um sALCL.

48. Método, de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo fato de que o sALCL é selecionado a partir do grupo

que consiste em sALCL de linfoma anaplásico quinase positivo (ALK+) e sALCL de linfoma anaplásico quinase positivo (ALK-).

49. Método, de acordo com a reivindicação 48, caracterizado pelo fato de que o sALCL é um ALK + sALCL.

50. Método, de acordo com a reivindicação 45 ou 46, caracterizado pelo fato de que o PTCL não é um sALCL.

51. Método, de acordo com a reivindicação 45 ou 46, caracterizado pelo fato de que o PTCL é selecionado a partir do grupo que consiste em linfoma de células T angioimunoblastico (AITL), linfoma de células T periférico não especificado de outra forma (PTCL-NOS), leucemia/linfoma de células T adultas (ATLL), linfoma de células T associado a enteropatia (EATL) e linfoma de células T hepatosplênico.

52. Método, de acordo com a reivindicação 45 ou 46, caracterizado pelo fato de que o PTCL não é um AITL.

53. Método, de acordo com a reivindicação 45 ou 46, caracterizado pelo fato de que o PTCL é selecionado a partir do grupo que consiste em linfoma anaplásico sistêmico de células grandes (sALCL), linfoma de células T periféricas não especificado de outro modo (PTCL-NOS), leucemia/linfoma de células T adultas (ATLL), linfoma de células T associado a enteropatia (EATL) e linfoma de células T hepatosplênico.

54. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 45 a 53, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem uma pontuação no Índice Prognóstico Internacional (IPI) ≥ 2 .

55. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 45 a 54, caracterizado pelo fato de que o câncer hematológico do indivíduo não foi tratado anteriormente.

56. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 45 a 54, caracterizado pelo fato de que o indivíduo foi tratado anteriormente para um câncer hematológico e o câncer recidivou

ou é refratário.

57. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 45 a 56, caracterizado pelo fato de que o PTCL é um PTCL de estágio III ou estágio IV.

58. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 45 a 57, caracterizado pelo fato de que o PTCL é um PTCL que expressa CD30.

59. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 45 a 58, caracterizado pelo fato de que o PTCL é um PTCL que expressa CD30 e a expressão de CD30 é $\geq 10\%$.

60. Método, de acordo com a reivindicação 59, caracterizado pelo fato de que a expressão de CD30 é medida por um teste aprovado pela FDA.

61. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 45 a 60, caracterizado pelo fato de que, quando o linfoma de células T maduras é PTCL, e em que, se o indivíduo é diagnosticado com neuropatia periférica motora de grau 2 ou superior após o início do tratamento com uma terapia combinada que compreende um conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 a uma dose de 1,8 mg/kg a cada três semanas em combinação com uma quimioterapia que consiste essencialmente em ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona (CHP), a dose de conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 é reduzida para 1,2 mg/kg.

62. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 45 a 60, caracterizado pelo fato de que, quando o linfoma de células T maduras é PTCL e em que, se o indivíduo é diagnosticado com neuropatia sensorial periférica de grau 3 ou superior após o início do tratamento com uma terapia combinada que compreende um conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 na dose de 1,8 mg/kg a cada três semanas em combinação com uma quimioterapia que

consiste essencialmente em ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona (CHP), a dose de conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 é reduzida para 1,2 mg/kg

63. Método para diminuir a incidência de infecção em um indivíduo com linfoma de células T maduras e receber uma terapia combinada que compreende um conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 em combinação com uma quimioterapia que consiste essencialmente em ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona (CHP) caracterizado pelo fato de compreende administrar ao indivíduo um fator estimulador de granulopoiese em uma quantidade eficaz para reduzir infecções, em que o fator estimulador de granulopoiese é administrado com o início da terapia combinada.

64. Método, de acordo com a reivindicação 63, caracterizado pelo fato de que o fator estimulador da granulopoiese é administrado de 1 dia a 7 dias após ou 2 dias a 5 dias após o início da terapia combinada.

65. Método, de acordo com a reivindicação 63 ou 64, caracterizado pelo fato de que o fator estimulador de granulopoiese é administrado de 1 dia a 7 dias após uma segunda ou subsequente administração da terapia combinada.

66. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63 a 65, caracterizado pelo fato de que o fator estimulador de granulopoiese é administrado de 2 dias a 5 dias após uma segunda ou subsequente administração da terapia combinada.

67. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63 a 66, caracterizado pelo fato de que o fator estimulador de granulopoiese é administrado a um indivíduo que não recebeu terapia de conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 anteriormente.

68. Método, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 63 a 67, caracterizado pelo fato de que o indivíduo não sofreu neutropenia de grau 3 a 4 emergente de tratamento após administração da terapia combinada.

69. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63 a 68, caracterizado pelo fato de que o fator estimulador de granulopoiese é um fator estimulador de colônia de granulócito GCSF.

70. Método, de acordo com a reivindicação 69, caracterizado pelo fato de que o GCSF é um GCSF de ação prolongada ou um GCSF de ação não prolongada.

71. Método, de acordo com a reivindicação 69 ou 70, caracterizado pelo fato de que o GCSF é de ação prolongada e é administrado 1 dia ou 2 dias após o início da terapia combinada.

72. Método, de acordo com a reivindicação 69 ou 70, caracterizado pelo fato de que o GCSF não é de ação prolongada e é administrado 1, 2, 3, 4 ou até 7 dias após o início da terapia combinada.

73. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63 a 72, caracterizado pelo fato de que a terapia combinada é administrada a cada 3 semanas.

74. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63 a 72, caracterizado pelo fato de que a terapia conjugada é administrada a cada 2 semanas.

75. Método, de acordo com a reivindicação 73, caracterizado pelo fato de que o anticorpo é administrado no dia 1 de um ciclo de 21 dias.

76. Método, de acordo com a reivindicação 73 ou 75, caracterizado pelo fato de que a terapia conjugada é administrada por não mais que seis ciclos.

77. Método, de acordo com a reivindicação 73 ou 76, caracterizado pelo fato de que a terapia combinada é administrada por

oito ciclos.

78. Método, de acordo com a reivindicação 76 ou 77, caracterizado pelo fato de que o indivíduo recebe um conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 de agente único por oito a 10 ciclos adicionais por um total de 16 ciclos.

79. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63 a 78, em que o anticorpo anti-CD30 do conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 é caracterizado pelo fato de que compreende

i) uma CDR1 de cadeia pesada estabelecida na SEQ ID NO: 4, uma CDR2 de cadeia pesada estabelecida na SEQ ID NO: 6, uma CDR3 de cadeia pesada estabelecida na SEQ ID NO: 8; e

ii) uma CDR1 de cadeia leve estabelecida na SEQ ID NO: 12, uma CDR2 de cadeia leve estabelecida na SEQ ID NO: 14 e uma CDR13 de cadeia leve estabelecida em SEQ ID NO: 16.

80. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63 a 79, em que o anticorpo anti-CD30 do conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 é caracterizado pelo fato de que compreende

i) uma sequência de aminoácidos pelo menos 85% idêntica a uma região variável de cadeia pesada estabelecida na SEQ ID NO: 2 e

ii) uma sequência de aminoácido pelo menos 85% idêntica a uma região variável de cadeia leve estabelecida na SEQ ID NO: 10.

81. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63 a 80, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-CD30 do conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 é um anticorpo anti-CD30 monoclonal.

82. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63 a 81, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-

CD30 do conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 é um anticorpo AC10 quimérico.

83. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63 a 82, caracterizado pelo fato de que o conjugado de fármaco com anticorpo compreende monometil-auristatina E e um ligante clivável de protease.

84. Método, de acordo com a reivindicação 83, caracterizado pelo fato de que o ligante clivável de protease compreende um espaçador tiolreativo e um dipeptídeo.

85. Método, de acordo com a reivindicação 83 ou 84, caracterizado pelo fato de que o ligante clivável de protease consiste em um espaçador maleimidocaproil tiolreativo, um dipeptídeo valina-citrulina e um espaçador p-amino-benziloxicarbonila.

86. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63 a 85, caracterizado pelo fato de que o conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 é brentuximab vedotina.

87. Método, de acordo com a reivindicação 86, caracterizado pelo fato de que o conjugado de fármaco com anticorpo anti-CD30 é brentuximab vedotina e é administrado a 1,8 mg/kg, ciclofosfamida é administrada a 750 mg/m², doxorrubicina é administrada a 50 mg/m² e prednisona é administrada a 100 mg nos dias 1 a 5 de um ciclo de 21 dias.

88. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63 a 87, caracterizado pelo fato de que o fator estimulador de granulopoiese é administrado em uma faixa de dose de 5 a 10 mcg/kg/dia, ou 300 a 600 mcg/dia, ou 6 mg/dose.

89. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63 a 88, caracterizado pelo fato de que o fator estimulador de granulopoiese é dado intravenosamente ou subcutaneamente.

90. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63 a 88, caracterizado pelo fato de que o fator estimulador de granulopoiese é dado em uma dose única ou em doses múltiplas.

91. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 63 a 90, caracterizado pelo fato de que o linfoma de células T maduras é selecionado a partir do grupo que consiste em linfoma de células T periférico (PTCL), organismos de PTCL que se manifestam tipicamente como envolvimento nodal, linfoma de células T angioimunoblastico, linfomas de células grandes anaplásico, linfoma periférico de células T não especificado de outra forma, linfoma de células T semelhante a paniculite subcutânea, linfoma de células T gama delta hepatoesplênico, linfoma de células T intestinal do tipo enteropatia e linfoma de células T extranodal do tipo nasal.

92. Método, de acordo com a reivindicação 91, caracterizado pelo fato de que o linfoma de células T maduras é PTCL

93. Método, de acordo com a reivindicação 92, caracterizado pelo fato de que o PTCL é selecionado a partir do grupo que consiste em linfoma anaplásico sistêmico de células grandes (sALCL), linfoma de células T angioimunoblastico (AITL), linfoma de células T periférico não especificado de outra forma (PTCL-NOS), leucemia/linfoma de células T adultas (ATLL), linfoma de células T associado a enteropatia (EATL) e linfoma de células T hepatoesplênico.

94. Método, de acordo com a reivindicação 92 ou 93, caracterizado pelo fato de que o PTCL é um sALCL.

95. Método, de acordo com a reivindicação 94, caracterizado pelo fato de que o sALCL é selecionado a partir do grupo que consiste em sALCL de linfoma anaplásico quinase positivo (ALK+) e sALCL de linfoma anaplásico quinase positivo (ALK-).

96. Método, de acordo com a reivindicação 95, caracterizado pelo fato de que o sALCL é um ALK + sALCL.

97. Método, de acordo com a reivindicação 92 ou 93, caracterizado pelo fato de que o PTCL não é um sALCL.

98. Método, de acordo com a reivindicação 92 ou 93, caracterizado pelo fato de que o PTCL é selecionado a partir do grupo que consiste em linfoma de células T angioimunoblastico (AITL), linfoma de células T periférico não especificado de outra forma (PTCL-NOS), leucemia/linfoma de células T adultas (ATLL), linfoma de células T associado à enteropatia (EATL) e linfoma de células T hepatosplênico.

99. Método, de acordo com a reivindicação 92 ou 93, caracterizado pelo fato de que o PTCL não é um AITL.

100. Método, de acordo com a reivindicação 92 ou 93, caracterizado pelo fato de que o PTCL é selecionado a partir do grupo que consiste em linfoma anaplásico sistêmico de células grandes (sALCL), linfoma de células T periféricas não especificado de outro modo (PTCL-NOS), leucemia/linfoma de células T adultas (ATLL), linfoma de células T associado a enteropatia (EATL) e linfoma de células T hepatosplênico.

101. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 92 a 100, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem uma pontuação no Índice Prognóstico Internacional (IPI) ≥ 2 .

102. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 92 a 101, caracterizado pelo fato de que o indivíduo não foi tratado anteriormente para um câncer hematológico.

103. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 92 a 102, caracterizado pelo fato de que o indivíduo foi tratado anteriormente para um câncer hematológico e o câncer recidivou ou é refratário.

104. Método, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 92 a 103, caracterizado pelo fato de que o PTCL é um PTCL de estágio III ou estágio IV.

105. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 92 a 104, caracterizado pelo fato de que o PTCL é um PTCL que expressa CD30.

106. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 92 a 105, caracterizado pelo fato de que o PTCL é um PTCL que expressa CD30 e a expressão de CD30 é $\geq 10\%$.

107. Método, de acordo com a reivindicação 106, caracterizado pelo fato de que a expressão de CD30 é medida por um teste aprovado pela FDA.

108. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 92 a 107, caracterizado pelo fato de que o fator estimulante da granulopoiese é administrado de 1 a 8 dias após o início da terapia combinada.

RESUMO

"MÉTODOS PARA REDUZIR EFEITOS COLATERAIS DE TERAPIA CONJUGADA COM FÁRMACOS DE ANTICORPO ANTI-CD30".

A presente invenção refere-se, de modo geral, a métodos para melhorar eventos adversos em indivíduos com linfoma de células T maduras e que estão recebendo tratamento com um conjugado de fármacos de anticorpo anti-CD30 em combinação com quimioterapia associada. Os eventos adversos incluem neuropatia periférica e neutropenia.

Este anexo apresenta o código de controle da listagem de sequências biológicas.

Código de Controle

Campo 1



Campo 2



Outras Informações:

- Nome do Arquivo: LISTAGEM DE SEQUÊNCIA EMENDAS - 06-2020 -
- Data de Geração do Código: 03/06/2020
- Hora de Geração do Código: 15:57:16
- Código de Controle:
 - Campo 1: A29D620F5EAE8AE3
 - Campo 2: 17CEF421B828D04E