



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

(21) BR 112020006892-6 A2



(22) Data do Depósito: 11/10/2018

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

(54) Título: MÉTODOS DE REDUZIR EFEITOS COLATERAIS DE TERAPIA DE CONJUGADO ANTICORPO ANTI-CD30 FÁRMACO

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

(30) Prioridade Unionista: 01/11/2017 US 62/580,267; 06/03/2018 US 62/639,308; 11/10/2017 US 62/570,901; 16/08/2018 US 62/764,805.

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

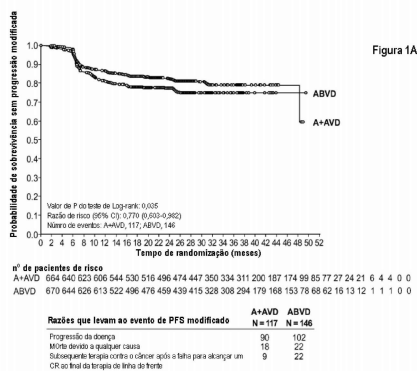
(72) Inventor(es): THOMAS MANLEY; NEIL JOSEPHSON.

(86) Pedido PCT: PCT US2018055354 de 11/10/2018

(87) Publicação PCT: WO WO/2019/075168 de 18/04/2019

(85) Data da Fase Nacional: 06/04/2020

(57) Resumo: A presente invenção refere-se, em geral, a métodos para melhorar eventos adversos em sujeitos recebendo tratamento com um conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco, opcionalmente também recebendo quimioterapia associada. Os eventos adversos incluem neuropatia periférica e neutropenia.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"MÉTODOS DE REDUZIR EFEITOS COLATERAIS DE TERAPIA DE CONJUGADO DE ANTICORPO ANTI-CD30 E FÁRMACO"**.

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

[001] O presente pedido reivindica o benefício de prioridade do Pedido de Patente Provisório US 62/570.901, depositado em 11 de outubro de 2017, Pedido de patente Provisório US 62/580.267, depositado em 1 de novembro de 2017, Pedido de Patente Provisório US 62/639.308, depositado em 6 março de 2018, e Pedido de Patente Provisório US 62/764.805, depositado em 16 agosto de 2018, cada um dos quais é aqui incorporado por referência.

CAMPO DA INVENÇÃO

[002] A presente invenção refere-se, em geral, a métodos para reduzir neutropenia e neuropatia periférica em sujeitos recebendo terapia de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco, opcionalmente em combinação com um regime quimioterapêutico de doxorrubicina, vinblastina e dacarbazina.

ANTECEDENTES

[003] Resultados para pacientes com linfoma de Hodgkin de estágio avançado melhoraram dramaticamente durante o último meio século.¹ Embora existam diferenças regionais, o regime de linha de frente mais comumente usado, ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina), não foi modificado desde sua descrição original em 1975.

[004] Até 30% de pacientes com linfoma de Hodgkin de estágio III/IV abrigam doença refratária ou recidiva em seguida a ABVD de linha de frente.²⁻⁴ Bleomicina, considerada ter a menor atividade dos quatro componentes de ABVD, está associada a toxicidade pulmonar imprevisível e às vezes fatal e é frequentemente abandonada em ciclos posteriores de quimioterapia devido a sintomas pulmonares.^{5,6} Estudos

recentes sugerem que a terapia adaptada à resposta, guiada pela tomografia provisória de emissão de pósitron (PET) com 18F-fluorodeoxiglucose, pode fornecer uma abordagem de tratamento mais individualizada, na qual a intensidade de tratamento é reduzida/intensificada, dependendo da resposta precoce ao tratamento.^{7,8} Também estão sendo feitos esforços para incorporar novas fármacos em espinhas dorsais estabelecidas para melhorar a eficácia e reduzir a toxicidade.⁹

[005] CD30 é um antígeno de superfície característico expresso nas células Reed-Sternberg do linfoma de Hodgkin clássico.¹⁰ Brentuximabe vedotina é um conjugado anticorpo-fármaco composto por um anticorpo monoclonal anti-CD30 conjugado por um ligante clivável por protease ao agente interruptor de microtúbulo, monometil auristatina E. Brentuximabe vedotina foi aprovado para o tratamento de pacientes de linfoma de Hodgkin clássico após falha do transplante autólogo de célula tronco (ASCT) ou após falha de pelo menos 2 regimes quimioterápicos prévios de múltiplos agentes em pacientes que não são candidatos a ASCT e como consolidação pós-ASCT para pacientes de linfoma de Hodgkin em risco aumentado de recidiva/progressão.^{11,12} Ele também foi aprovado para linfoma anaplásico sistêmico de células grandes após falha de pelo menos um regime anterior de quimioterapia de múltiplos agentes.

[006] Um estudo de escalonamento de dose de fase 1 anterior em linfoma de Hodgkin avançado avaliou brentuximabe vedotina de linha de frente combinado com ABVD ou AVD (doxorubicina, vinblastina, dacarbazina) [Younes A, Connors JM, Park SI, et al. Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma: a phase 1, open-label, dose-escalation study. *Lancet Oncol* 2013;14:1348-56].

SUMÁRIO

[007] A presente invenção fornece métodos aprimorados para administrar um conjugado de anticorpo-anticorpo anti-CD30 fármaco e reduzir eventos adversos em um sujeito que recebe terapia de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco. Em algumas modalidades, efeitos colaterais, tal como neuropatia periférica, são reduzidos ajustando a quantidade e/ou a cronologia do conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco. Em outras modalidades, efeitos colaterais incluindo neutropenia, neutropenia febril ou infecção são reduzidos por coadministração do conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco com um fator estimulador da granulopoiese.

[008] Em um aspecto, a descrição fornece um método para administrar um conjugado de anti-CD30 fármaco, por exemplo, brentuximabe vedotina, a um sujeito em necessidade do mesmo a uma dose de 0,9 mg/kg administrada, por exemplo, a cada duas semanas. O sujeito em necessidade do mesmo pode ter um câncer hematológico, por exemplo, linfoma de Hodgkin clássico. Em várias modalidades, a descrição fornece um método para tratar um sujeito que exibiu neuropatia periférica de Grau 2 ou maior após iniciar terapia de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco a uma dose de 1,2 mg/kg ou mais, compreendendo administrar conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco a uma dose de 0,9 mg/kg. Em várias modalidades, o sujeito exibe neuropatia periférica Grau 2 ou Grau 3. Em várias modalidades, quando o sujeito exibe neuropatia Grau 3, a administração de conjugado anticorpo anti-CD30 fármaco é retida até que a neuropatia periférica diminua para Grau 2 ou menos e, então, 0,9 mg/kg de conjugado anticorpo anti-CD30 fármaco é administrado.

[009] Em várias modalidades, quando o sujeito exibe neuropatia Grau 3, a administração de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco é reduzida, por exemplo, para 0,9 mg/kg, até a neuropatia periférica diminuir para Grau 2 ou menos e, então, 0,9 mg/kg de conjugado de

anticorpo anti-CD30 fármaco é administrado ou mantido.

[0010] Em várias modalidades, o sujeito exibiu neuropatia periférica Grau 2 ou 3 após iniciar administração de brentuximabe vedotina a uma dose de 1,8 mg/kg a cada três semanas.

[0011] Em várias modalidades, o sujeito exibiu neuropatia periférica Grau 2 ou 3 após o início da terapia de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco a uma dose de 1,2 mg/kg a cada duas semanas, opcionalmente em combinação com um regime quimioterapêutico. Está contemplado que o regime terapêutico pode incluir quimioterapêuticos conhecidos no campo de tratamento de câncer. Quimioterapêuticos exemplares são divulgados em mais detalhes na Descrição Detalhada. Em várias modalidades, os métodos aqui incluem tratamento compreendendo uma quimioterapia consistindo essencialmente em terapia com doxorrubicina (A), vinblastina (V) e/ou dacarbazina (D). De preferência, o conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco e a terapia AVD são administrados a cada duas semanas.

[0012] Em várias modalidades, a dose de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco é aumentada de 0,9 mg/kg para 1,8 mg/kg ou 1,2 mg/kg após a neuropatia periférica Grau 2 ou Grau 3 melhorar para Grau 1 ou menos, em que se a dose for aumentada para 1,2 mg/kg, a administração é opcionalmente em combinação com uma quimioterapia consistindo essencialmente em terapia de doxorrubicina, vinblastina e/ou dacarbazina. De preferência, o conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco e a terapia AVD são administrados a cada duas semanas.

[0013] Em várias modalidades, a neuropatia é medida periodicamente usando ensaios padrão conhecidos na técnica.

[0014] Em várias modalidades, as doses do conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco 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 é reduzida para aproximadamente 0,9 mg/kg e é administrada a cada 2 semanas, até um máximo de 90 mg (dependendo do peso do paciente) administrados a cada 2 semanas. Em várias modalidades, se o sujeito experimentar comprometimento renal suave (CrCL maior que 50-80 mL/min.) ou moderada (CrCL 30-50 mL/min.), a dose de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco é mantida em 1,2 mg/kg até um máximo de 120 mg a cada duas semanas.

[0015] Em várias modalidades, se o conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco for administrado a 1,2 mg/kg com terapia de combinação AVD, a terapia de combinação será administrada a cada duas semanas. Em várias modalidades, a terapia de combinação é administrada nos dias 1 e 15 de um ciclo de 28 dias. Em várias modalidades, a terapia combinada de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco + AVD é administrada por não mais que seis ciclos. Em várias modalidades, a terapia de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco + AVD é administrada por quatro a seis ciclos. Em várias modalidades, a terapia de conjugado de anti-CD30 fármaco + AVD é administrada por 4, 5 ou 6 ciclos.

[0016] Em várias modalidades, a terapia é administrada até que uma emissão de pósitrons (PET scan) determinar que não há tumor ou progressão de tumor.

[0017] Em várias modalidades, a neuropatia é neuropatia motora periférica ou neuropatia sensorial periférica. Em várias modalidades, o tratamento reduz um ou mais sintomas de neuropatia periférica selecionados do grupo que consiste em parestesia, hipoestesia, polineuropatia, fraqueza muscular e polineuropatia desmielinizante.

[0018] Em várias modalidades, a dose do conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco é retardada em uma semana ou duas semanas se aparecer neuropatia periférica e a terapia é continuada quando a neu-

ropatia é resolvida ou determinada ser de Grau 2 ou menos, ou Grau 1 ou menos.

[0019] Em um segundo aspecto, a descrição fornece um método para tratar um câncer hematológico em um sujeito compreendendo coadministrar um conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco com um fator estimulador de granulopoiese começando com ciclo 1 da administração do conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco, ou primeira administração da terapia de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco, por exemplo, como profilaxia primária. Em várias modalidades, o fator estimulador da granulopoiese pode ser usado também em combinação com qualquer regime quimioterapêutico padrão ou modificado, por exemplo, como uma terapia de linha de frente. Por exemplo, o tratamento que começa com o ciclo 1 da administração do conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco, por exemplo, como profilaxia primária, inclui em que o fator estimulador da granulopoiese é administrado desde dentro de 1 dia a dentro de 7 dias após o início com o ciclo 1 da administração do conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco. Em várias modalidades, o fator estimulador da granulopoiese é administrado desde dentro de 1 dia ou 2 dias a dentro de 5 dias após o início com o ciclo 1 da administração de um conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco. Em algumas modalidades, o fator estimulador da granulopoiese é administrado no mesmo dia que o tratamento de conjugado de anticorpo fármaco. Em várias modalidades, o fator estimulador da granulopoiese é administrado cerca de 24 horas a cerca de 36 horas após cada administração ou dose de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco. Em várias modalidades, o fator estimulador da granulopoiese é administrado 24 horas a 36 horas após cada administração ou dose de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco.

[0020] Em várias modalidades deste segundo aspecto, o método é para reduzir a incidência de neutropenia ou neutropenia febril em um

sujeito recebendo conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco. Em várias modalidades, o fator estimulador da granulopoiese é administrado a um sujeito que não recebeu terapia de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco anteriormente, ou a um sujeito antes de o sujeito ter experimentado neutropenia emergente de tratamento. Em várias modalidades, o sujeito não experimentou neutropenia grau 3-4 emergente de tratamento após administração de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco. Em várias modalidades, o sujeito tem neutropenia febril e tem 60 anos ou mais.

[0021] Em várias modalidades deste segundo aspecto, o método é para diminuir a incidência de infecção, ou para diminuir a incidência de outros eventos adversos, em um sujeito que recebe conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco. Em várias modalidades, o fator estimulador da granulopoiese é administrado a um sujeito que não recebeu terapia de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco anteriormente, ou a um sujeito antes de o sujeito ter experimentado neutropenia emergente de tratamento. Em várias modalidades, o sujeito não experimentou neutropenia grau 3-4 emergente de tratamento após administração de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco.

[0022] Em várias modalidades, o fator estimulador da 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 administração ou subsequente administração de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco. Em algumas modalidades, o fator estimulador da granulopoiese é administrado no mesmo dia que o segundo ou subsequente tratamento de conjugado de anticorpo fármaco. Em várias modalidades, o fator estimulador da granulopoiese é administrado cerca de 24 horas a cerca de 36 horas após cada administração, ou após cada dose, de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco. Em várias modalidades, o fator estimulador da granulopoiese é administrado 24 horas a 36 horas após cada admi-

nistração, ou após cada dose, de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco.

[0023] Em várias modalidades, o fator estimulador da granulopoiese é administrado a um sujeito que não recebeu terapia de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco anteriormente, ou a um sujeito antes de o sujeito ter experimentado neutropenia emergente de tratamento. Em várias modalidades, o sujeito não experimentou neutropenia grau 3-4 emergente de tratamento após administração de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco.

[0024] Em várias modalidades, o fator estimulador de granulopoiese é o fator estimulador de colônia de granulócito (G-CSF). Em várias modalidades, o G-CSF é um G-CSF de ação prolongada ou não é um G-CSF 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 G-CSF é de ação prolongada e é administrado em uma dose única 1, 2 ou 3 dias após a administração de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco. Em várias modalidades, o G-CSF é administrado cerca de 24 horas a cerca de 36 horas após cada administração de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco. Em várias modalidades, o G-CSF é administrado 24 horas a 36 horas após cada administração de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco. Em várias modalidades, o fator estimulador é GM-CSF, ou o G-CSF não tem ação prolongada, e é administrado em doses múltiplas (por exemplo, doses múltiplas diariamente) partindo de 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7 dias após administração de conjugado de anticorpo CD30 fármaco por uma duração 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.

[0025] Em várias modalidades, o conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco é administrado a cada 3 semanas.

[0026] Em várias modalidades, o conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco é administrado a cada 2 semanas. Em várias modalidades, o conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco é administrado no dia 1 e no dia 15 de um ciclo de 28 dias. Em várias modalidades, o conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco é administrado por não mais que seis ciclos. Em várias modalidades, o conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco é administrado por quatro a seis ciclos. Em várias modalidades, o método compreende ainda administrar uma quimioterapia consistindo essencialmente em doxorubicina, vinblastina e/ou dacarbazina como uma terapia de combinação, preferencialmente terapia A + AVD, no mesmo dia da terapia de conjugado anticorpo anti-CD30 fármaco.

[0027] Em várias modalidades, o anticorpo anti-CD30 do conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco compreende i) uma CDR1 de cadeia pesada estabelecida em SEQ ID NO: 4, uma CDR2 de cadeia pesada estabelecida em SEQ ID NO: 6, uma CDR3 de cadeia pesada estabelecida em SEQ ID NO: 8; e ii) uma CDR1 de cadeia leve estabelecida em SEQ ID NO: 12, uma CDR2 de cadeia leve estabelecida em SEQ ID NO: 14 e uma CDR13 da cadeia leve estabelecida em SEQ ID NO: 16.

[0028] Em várias modalidades, o anticorpo anti-CD30 do conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco também compreende i) uma sequência de aminoácido pelo menos 85% idêntica a uma região variável de cadeia pesada estabelecida em SEQ ID NO: 2 e ii) uma sequência de aminoácido pelo menos 85% idêntica a uma região variável de cadeia leve estabelecida em SEQ ID NO: 10. É contemplado que a sequência da região variável de aminoácido possa ser de 90%, 95%, 96% 97%, 98% ou 99% idêntica à qualquer de SEQ ID NO: 2 ou SEQ ID NO: 10.

[0029] Em várias modalidades, o anticorpo anti-CD30 do conjuga-

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

[0030] Em várias modalidades, o conjugado de anticorpo fármaco 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 tiolreativo maleimidocaproil, um dipeptídeo valina-citrulina e um espaçador p-amino-benziloxicarbonil.

[0031] Em várias modalidades, o anticorpo é um anticorpo IgG, preferencialmente um anticorpo IgG1.

[0032] Em várias modalidades, o conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco é brentuximabe vedotina.

[0033] Em várias modalidades, o sujeito também está recebendo uma quimioterapia consistindo essencialmente em doxorubicina, vinblastina e dacarbazina (AVD) como uma terapia de combinação.

[0034] Em várias modalidades, o conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco é brentuximabe vedotina e é administrado a 1,2 mg/kg, doxorubicina é administrada a 25 mg/m², vinblastina é administrada a 6 mg/m² e dacarbazina é administrada a 375 mg/m².

[0035] 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 da granulopoiese é administrado a uma dose de 6 mg/dose. Em várias modalidades, o G-CSF é administrado cerca de 24 horas a cerca de 36 horas após cada administração de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco, em que o sujeito também está recebendo terapia AVD.

[0036] Em várias modalidades, o fator estimulador da granulopoi-

ese é administrado intravenosamente ou subcutaneamente. Em várias modalidades, o fator estimulador da granulopoiese é dado em uma dose única ou em doses múltiplas, por exemplo, um GCSF de ação prolongada pode ser administrado em uma dose única ou em doses múltiplas no mesmo dia e um GCSF de ação não prolongada pode ser dado em doses múltiplas ao longo de múltiplos dias.

[0037] Em qualquer dos aspectos aqui divulgados, o sujeito tem um câncer hematológico. Em várias modalidades, o câncer hematológico é selecionado do grupo que consiste em Linfoma de Hodgkin clássico, Linfoma não-Hodgkin, Linfoma de célula T cutâneo (CTCL) e linfoma de célula grande anaplásico (ALCL).

[0038] Em várias modalidades, o câncer hematológico é Linfoma de Hodgkin clássico. Em várias modalidades, o câncer hematológico é um Linfoma de Hodgkin clássico estágio III ou IV. Em várias modalidades, o câncer hematológico do sujeito não foi tratado.

[0039] Em várias modalidades, o linfoma de célula grande anaplásico (ALCL) é um linfoma de célula grande anaplásico sistêmico (sALCL).

[0040] Em várias modalidades, o linfoma de célula T cutâneo (CTCL) é uma micose fungoide (MF). Em várias modalidades, a micose fungoide (MF) é uma micose fungoide (MF) CD30 positiva.

[0041] Em várias modalidades, o linfoma de célula T cutâneo (CTCL) é um linfoma de célula grande cutâneo anaplásico primário (pcALCL).

[0042] Em várias modalidades, o sujeito recebeu terapia sistêmica anterior.

[0043] Em um terceiro aspecto, a descrição fornece um método para tratar um sujeito tendo linfoma de Hodgkin clássico avançado compreendendo administrar como tratamento de linha de frente uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo bretuximabe

vedotina em combinação com terapia AVD consistindo em doxorrubicina, vinblastina e dacarbazina, em que brentuximabe vedotina é administrado a 1,2 mg/kg a cada duas semanas, doxorrubicina é administrada a 25 mg/m² a cada duas semanas, vinblastina é administrada a 6 mg/m² a cada duas semanas e dacarbazina é administrada a 375 mg/m² a cada duas semanas, preferencialmente nos dias 1 e 15 de um ciclo de 28 dias, até um máximo de seis ciclos, e em que brentuximabe vedotina é administrado dentro de cerca de 1 hora após a administração da terapia de AVD; opcionalmente, o sujeito é caracterizado por um ou mais dos seguintes: (1) Linfoma de Hodgkin Estágio 4, (2) t tem HL envolvendo pelo menos um sítio extranodal, por exemplo, pelo menos 1, 2 ou 3 sítios extranodais, (3) menos de 60 anos ou menos de 65 anos, (4) um Escore de Prognóstico Internacional de 4 a 7 [4, 5, 6, 7] ou (5) um estado de desempenho do Grupo de Oncologia Cooperativa do Leste (ECOG) antes da terapia de 2 ou menos. Os métodos aqui apresentados ainda fornecem que a sobrevivência livre de progressão (PFS) do sujeito após a terapia é mantida por mais de 1 ano. Em várias modalidades, a sobrevivência livre de progressão (PFS) do sujeito após a terapia é mantida por aproximadamente 2 anos. Em certas modalidades, após quatro a seis ciclos de terapia A + AVD, o sujeito tem um escore de Deauville de 3 ou menos, ou 2 ou menos.

[0044] Em outro aspecto, a descrição fornece um conjugado de anticorpo anti-CD30 para uso em tratar um sujeito que exibiu neuropatia periférica de Grau 2 ou maior após iniciar terapia de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco a uma dose de 1,2 mg/kg ou mais, em que ao referido paciente é administrado um conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco a uma dose de 0,9 mg/kg.

[0045] Em um aspecto adicional, é contemplado aqui um conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco para uso em tratar um câncer hematológico em um sujeito compreendendo administrar um conjugado

anticorpo anti-CD30 fármaco e administrar profilaticamente um fator estimulador de granulopoiese, em que o fator estimulador é administrado de 1 dia a 7 dias após começar com o ciclo 1 da administração do conjugado anticorpo anti-CD30 fármaco.

[0046] Em um aspecto relacionado, também é contemplado um conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco para uso na redução da incidência de neutropenia, infecção ou outros eventos adversos em um sujeito recebendo tratamento com um conjugado anticorpo anti-CD30 fármaco compreendendo administrar profilaticamente ao sujeito um fator estimulador de granulopoiese, em que o fator estimulador é administrado de 1 dia a 7 dias após começar com o ciclo 1 da administração do conjugado anticorpo anti-CD30 fármaco. Em várias modalidades, o fator estimulador da granulopoiese é administrado cerca de 24 horas a cerca de 36 horas após cada administração de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco, opcionalmente, conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco em combinação com um regime de quimioterapia descrito aqui. Em várias modalidades, o fator estimulador da granulopoiese é um G-CSF de ação prolongada. Em várias modalidades, o G-CSF é administrado 24 horas a 36 horas após cada administração de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco.

[0047] É aqui especificamente descrito que todos os aspectos da descrição descritos acima com os métodos de tratamento são aplicáveis ao conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco para uso em qualquer das indicações descritas acima.

[0048] Entende-se que cada característica ou modalidade ou combinação aqui descrita é um exemplo ilustrativo não limitante de qualquer um dos aspectos da invenção e, como tal, pretende ser combinável com qualquer outra característica ou modalidade ou combinação descrita aqui. Por exemplo, onde as características são descritas com linguagem tal como "uma modalidade", "algumas modalidades", "cer-

tas modalidades", "modalidade adicional", "modalidades exemplificadas específicas" e/ou "outra modalidade", cada um destes tipos de modalidades é um exemplo não limitativo de uma característica que se destina a ser combinada com qualquer outra característica ou combinação de características aqui descritas aqui sem ter de listar todas as combinações possíveis. Tais características ou combinações de características aplicam-se a qualquer um dos aspectos da invenção. Onde são apresentados exemplos de valores abrangidos em faixas, qualquer um destes exemplos é contemplado como possíveis pontos finais de uma faixa, qualquer e todos os valores numéricos entre esses pontos finais são contemplados, e qualquer e todas as combinações de pontos finais superiores e inferiores são previstas.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0049] Figura 1. Sobrevivência Livre de Progressão Modificada na População com Intenção de Tratar. Figura 1A mostra estimativas de Kaplan–Meier de sobrevivência livre de progressão modificada, por grupo de tratamento, de acordo com a facilidade de revisão independente. Figura 1B mostra estimativas de Kaplan–Meier de sobrevivência livre de progressão modificada, por grupo de tratamento, de acordo com investigadores. Figura 1C mostra a análise de gráfico de floresta de sobrevivência livre de progressão modificada de acordo com a facilidade de revisão independente em subgrupos pré-especificados chave. A população com intenção de tratar incluiu todos os pacientes que se submeteram à randomização.

[0050] Figura 2 (Tabela 1). Demografia de Paciente de Linha de Base e Características Clínicas (População com Intenção de Tratar).

[0051] Figura 3 (Tabela 2). Sumário de Terapia Subseqüente e Escores de Deauville de Final de Tratamento para Eventos Notados em Sobrevida Livre de Progressão Modificada por Facilidade de Revisão Independente e Correlação com Eventos Notados pelos Investiga-

dores de Experimento (População com Intenção de Tratar).

[0052] Figura 4 (Tabela 3). Sumário de Resposta na População com Intenção de Tratar.

[0053] Figura 5 (Tabela 4). Sumário de Eventos Adversos na População de Segurança.

[0054] Figura 6. Análise de Kaplan-Meier de Sobrevida Global na População com Intenção de Tratar.

[0055] Figura 7. Detalhes de Modificações de Dose de Brentuximabe Vedotina.

[0056] Figura 8. Sumário da Primeira Quimioterapia Subsequente para Pacientes Deixando de Atingir uma Resposta Completa na Conclusão de Terapia de Linha de Frente.

[0057] Figura 9. Sumário de Razões para Comutar para Quimioterapia Alternativa durante Terapia de Linha de Frente (População de Segurança).

[0058] Figura 10. Exposição a, e Modificações de Dose de, Componentes de Regime Individual.

[0059] Figura 11. Sumário de Neuropatia Periférica (SMQ) (População de Segurança).

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0060] A presente invenção fornece métodos para melhorar eventos adversos associados ao tratamento de cânceres com um conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco. Os regimes aqui descritos 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

[0061] A menos que definido de outra forma, todos os termos técnicos e científicos aqui utilizados têm o mesmo significado como comumente entendido por um versado na técnica à qual esta invenção

pertence. As referências a seguir fornecem aos especialistas uma definição geral de muitos dos termos usados nesta invenção: 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); e Hale & Marham, THE HARPER COLLINS DICTIONARY OF BIOLOGY (1991).

[0062] Cada publicação, pedido de patente, patente e outra referência citada aqui é incorporada por referência na sua totalidade, na medida em que não seja inconsistente com a presente invenção.

[0063] Conforme usado aqui 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 sujeito" inclui a referência a um ou mais sujeitos e assim por diante.

[0064] Será entendido ainda que, quando descrições de várias modalidades usam o termo "compreendendo", os versados na técnica entenderiam que, em alguns casos específicos, uma modalidade pode ser descrita alternativamente usando a linguagem "consistindo essencialmente em" ou "consistindo em".

[0065] A menos que definido de outra forma, todos os termos técnicos e científicos aqui utilizados têm o mesmo significado como comumente entendido por um versado na técnica à qual esta descrição pertence. Embora métodos e materiais semelhantes ou equivalentes àqueles aqui descritos possam ser usados na prática dos métodos e das composições divulgadas, os métodos, dispositivos e materiais exemplares são aqui descritos.

[0066] "Quantidade terapeuticamente eficaz", conforme aqui utilizada, se refere à quantidade de um agente eficaz para produzir o efei-

to benéfico pretendido na saúde.

[0067] "Terapia de anticorpo + AVD", ou "terapia A + AVD", conforme usada aqui, se refere ao tratamento de um sujeito com um conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco, conforme descrito aqui em combinação com quimioterapia consistindo essencialmente em doxorubicina, vinblastina e dacarbazina (terapia AVD).

[0068] "Linfoma", como aqui utilizado, é malignidade hematológica que geralmente se desenvolve 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 de câncer, de acordo com marcadores fenotípicos, moleculares ou citogênicos. Subtipos de linfoma sob essa classificação incluem, sem limitação, neoplasias de célula B madura, neoplasias de célula T madura e célula natural killer (NK), linfoma de Hodgkin e distúrbios linfo-proliferativos associados à imunodeficiência. Subtipos de linfoma incluem linfoma linfoblástico de célula T precursora (às vezes chamado de leucemia linfoblástica, uma vez que os linfoblastos de célula T são produzidos na medula óssea), linfoma folicular, linfoma difuso de célula B grande, linfoma de célula do manto, linfoma linfocítico crônico de célula B (às vezes referido como leucemia devido ao envolvimento de sangue periférico), linfoma MALT, linfoma de Burkitt, micose fungoide e sua variante mais agressiva doença de Sezary, linfomas periféricos de célula T não de outro modo especificados, esclerose nodular do linfoma de Hodgkin e subtipo de celularidade mista de linfoma de Hodgkin.

[0069] "Leucemia", como o termo é usado aqui, é uma malignidade hematológica que geralmente se desenvolve 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 célula T (T-PLL), leucemia linfocítica granular grande e leucemia de célula T de adulto.

[0070] "Profilático" ou "profilaxia primária", conforme usado neste 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 sujeito. É contemplado que a profilaxia inclui administração do fator estimulador da granulopoiese no início do ciclo 1 de administração de terapia de conjugado de anti-CD30, ou primeira administração da terapia de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco, opcionalmente em combinação com uma quimioterapia consistindo essencialmente em doxorubicina, vinblastina e/ou dacarbazina (terapia AVD). O termo "começando com ciclo 1 da administração do conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco" e "primeira administração do conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco" são usados aqui de forma intercambiável em referência ao tratamento com fator estimulador da granulopoiese.

[0071] "Fator estimulador da granulopoiese", conforme usado aqui, 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 exemplares incluem, mas não estão limitados a, fator estimulador de colônia de granulócito (GCSF) e derivados dos mesmos, tal como filgrastim e o PEG-filgrastim de GCSF de longaduração, ou fator estimulador de colônia de granulócito-monócito (GMCSF).

[0072] "Neutropenia", conforme usada aqui, se refere a uma concentração anormalmente baixa de neutrófilos no sangue. "Reduzir a incidência de neutropenia em um sujeito" se refere à diminuição do número de incidentes de neutropenia em um sujeito recebendo trata-

mento e/ou redução da severidade de incidentes neutropênicos em um sujeito. "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 (μl) de sangue. Neutropenia pode ser categorizada da seguinte forma: neutropenia suave ($1.000 \leq \text{ANC} < 1.500$); neutropenia moderada ($500 \leq \text{ANC} < 1.000$); neutropenia severa ($\text{ANC} < 500$). Hsieh et al., Ann. Intern. Med. 146:486–92, 2007.

[0073] A expressão "farmaceuticamente aceitável", como usada aqui 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 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 anticorpo-fármaco.

[0074] 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 antígenos.

[0075] 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 ele é produzido. Assim, o termo "anticorpo monoclonal" como aqui utilizado não é limitado a anticorpos produzidos através de tecnologia de hibridoma.

[0076] 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 = # de posições idênticas/# total de posições (por exemplo, posições sobrepostas)x100). Em certas modalidades, as duas sequências têm o mesmo comprimento.

[0077] 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).

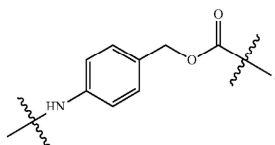
[0078] A determinação da identidade percentual entre duas sequências pode ser realizada usando um algoritmo matemático. Um exemplo preferido não limitativo de um algoritmo matemático utilizado

para a comparação de duas sequências é o algoritmo de Karlin e Altschul, 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-2268, modificado como em Karlin and Altschul, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5877. Esse algoritmo é incorporado nos programas NBLAST e XBLAST de Altschul, et al., 1990, J. Mol. Biol. 215:403-410. As pesquisas de nucleotídeos BLAST podem ser realizadas com o programa NBLAST, $\text{escore} = 100$, comprimento de palavra = 12 para obter sequências de nucleotídeo homólogas a um ácido nucleico que codifica uma proteína de interesse. As pesquisas de proteínas BLAST podem ser realizadas com o programa XBLAST, $\text{escore} = 50$, 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 como 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 preferido 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. 10:3-5; e FASTA descrito em Pearson e Lipman, 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. 85:2444-8. Alternativamente, o alinhamento de sequência de proteína pode ser realizado usando o algoritmo CLUSTAL W, como descrito por Higgins et al., 1996, Methods Enzymol. 266:383-402.

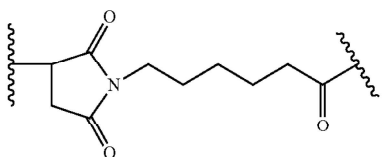
[0079] A abreviatura "MMAE" se refere à monometil auristatina E.

[0080] As abreviaturas "vc" e "val-cit" se referem ao dipeptídeo valina-citrulina.

[0081] A abreviação "PAB" se refere ao espaçador autoimolativo:



[0082] A abreviatura "MC" se refere à maleimidocaproil esticador:



[0083] cAC10-MC-vc-PAB-MMAE se refere a um anticorpo AC10 quimérico conjugado a um fármaco MMAE através de um ligante MC-vc-PAB.

[0084] Um conjugado de anticorpo anti-CD30 MC-vc-PAB-MMAE fármaco se refere a um anticorpo anti-CD30 conjugado ao fármaco MMAE via um ligante compreendendo o dipeptídeo valina citrulina e o espaçador autoimolativo PAB, como mostrado na Fórmula (I) de Patente US 9.211.319.

Anticorpos

[0085] mAbs anti-CD30 murinos conhecidos na arte foram gerados por imunização de camundongos com linhagens de células da doença de Hodgkin (HD) ou antígeno CD30 purificado. AC10, originalmente denominado C10 (Bowen et al., 1993, J. Immunol. 151:5896 5906), é distinto em que este mAb anti-CD30 que foi preparado contra uma linhagem de célula tipo NK humana, YT (Bowen et al., 1993, J. Immunol. 151:5896 5906). Inicialmente, a atividade de sinalização deste mAb foi evidenciada pela infrarregulação da expressão de superfície de célula de moléculas CD28 e CD45, pela suprarregulação da expressão de CD25 de superfície de célula e pela indução de adesão homotípica em seguida à ligação de células C10 a YT. As sequências do anticorpo AC10 são estabelecidas em SEQ ID NO: 1-16 e na Tabela A abaixo. Ver também Patente US 7.090.843, aqui incorporada por

referência, que divulga um anticorpo AC10 quimérico.

[0086] Geralmente, anticorpos da descrição ligam imuno especificamente CD30 e exercem efeitos citostáticos e citotóxicos em células malignas na doença de Hodgkin. Anticorpos da descrição são preferencialmente 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 dos acima. O termo "anticorpo", como aqui utilizado, 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 liga imuno especificamente 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.

[0087] Em certas modalidades da descrição, os anticorpos são fragmentos de anticorpo de ligação ao antígeno humano da presente invenção e incluem, mas não estão limitados a, Fab, Fab' e F(ab')₂, Fd, Fvs de cadeia simples (scFv), anticorpos de cadeia simples, Fvs ligados a dissulfeto (sdFv) e fragmentos compreendendo qualquer de um domínio V_L ou V_H. Fragmentos de anticorpo de ligação ao antígeno, incluindo anticorpos de cadeia simples, podem compreender a(s) região(ões) variável(is) sozinha(s) 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 também compreendendo qualquer combinação de região(ões) variável(is) com uma região de dobradiça, domínios CH1, CH2, CH3 e CL. De preferência, os anticorpos são humanos, murinos (por exemplo, camundongo e rato), de burro, ovelha, coelho, cabra,

porquinho da índia, camelídeos, de cavalo ou galinha. Como aqui utilizado, anticorpos "humanos" incluem anticorpos tendo a sequência de aminoácido 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 US 5.939.598 por Kucherlapati et al.

[0088] Os anticorpos da presente invenção podem ser monoespecíficos, biespecíficos, triespecíficos ou de maior especificidade múltipla. Anticorpos multiespecíficos podem ser específicos para diferentes epítomos de CD30 ou podem ser específicos tanto para CD30 quanto para uma proteína heteróloga. Ver, por exemplo, publicações PCT WO 93/17715; WO 92/08802; WO 91/00360; WO 92/05793; Tutt et al., 1991, J. Immunol. 147:60 69; Patente US 4.474.893; 4.714.681; 4.925.648; 5.573.920; 5.601.819; Kostelny et al., 1992, J. Immunol. 148:1547 1553.

[0089] Anticorpos da presente invenção podem ser descritos ou especificados em termos das CDRs particulares que eles compreendem. Em certas modalidades, anticorpos da descrição compreendem uma ou mais CDRs de AC10. A descrição abrange um anticorpo ou derivado do mesmo compreendendo um domínio variável de cadeia pesada ou leve, o referido domínio variável compreendendo (a) um conjunto de três CDRs, no qual o referido conjunto de CDRs é de anticorpo monoclonal AC10 e (b) um conjunto de quatro regiões framework, nas quais o referido conjunto de regiões framework difere do conjunto de regiões framework no anticorpo monoclonal AC 10 e nas quais o referido anticorpo ou derivado do mesmo liga imuno especificamente CD30.

[0090] Em uma modalidade específica, a descrição abrange um anticorpo ou derivado do mesmo compreendendo um domínio variável

de cadeia pesada, o referido domínio variável compreendendo (a) um conjunto de três CDRs, no qual o referido conjunto de CDRs compreende SEQ ID NO:4, 6 ou 8 e (b) um conjunto de quatro regiões framework, nas quais o referido conjunto de regiões framework difere do conjunto de regiões framework no anticorpo monoclonal AC10 e nas quais o referido anticorpo ou derivado do mesmo liga imuno especificamente CD30.

[0091] Em várias modalidades, a invenção abrange um anticorpo ou derivado do mesmo compreendendo um domínio variável de cadeia leve, o referido domínio variável compreendendo (a) um conjunto de três CDRs, no qual o referido conjunto de CDRs compreende SEQ ID NO:12, 14 ou 16 e (b) um conjunto de quatro regiões framework, nas quais o referido conjunto de regiões framework difere do conjunto de regiões framework no anticorpo monoclonal AC10 e nas quais o referido anticorpo ou derivado do mesmo liga imuno especificamente CD30.

[0092] Adicionalmente, anticorpos da presente invenção também podem ser descritos ou especificados em termos de suas estruturas primárias. Anticorpos tendo 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 mais preferencialmente pelo menos 98% de identidade (como calculado usando métodos conhecidos na técnica e descritos aqui) para as regiões variáveis de AC10 também estão incluídos na presente invenção e, preferencialmente, incluem as CDRs de AC10. Os anticorpos da presente invenção também podem ser descritos ou especificados em termos de sua afinidade de ligação a CD30. Afinidades de ligação preferidas incluem aquelas com uma constante de dissociação ou K_d 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, 10^{-15} M, 5×10^{-16} M, 10^{-16} M, 5×10^{-17} M, 10^{-17} M, 5×10^{-18} M, 10^{-18} M, 5×10^{-19} M, 10^{-19} M, 5×10^{-20} M, 10^{-20} M, 5×10^{-21} M, 10^{-21} M, 5×10^{-22} M, 10^{-22} M, 5×10^{-23} M, 10^{-23} M, 5×10^{-24} M, 10^{-24} M, 5×10^{-25} M, 10^{-25} M, 5×10^{-26} M, 10^{-26} M, 5×10^{-27} M, 10^{-27} M, 5×10^{-28} M, 10^{-28} M, 5×10^{-29} M, 10^{-29} M, 5×10^{-30} M, 10^{-30} M, 5×10^{-31} M, 10^{-31} M, 5×10^{-32} M, 10^{-32} M, 5×10^{-33} M, 10^{-33} M, 5×10^{-34} M, 10^{-34} M, 5×10^{-35} M, 10^{-35} M, 5×10^{-36} M, 10^{-36} M, 5×10^{-37} M, 10^{-37} M, 5×10^{-38} M, 10^{-38} M, 5×10^{-39} M, 10^{-39} M, 5×10^{-40} M, 10^{-40} M, 5×10^{-41} M, 10^{-41} M, 5×10^{-42} M, 10^{-42} M, 5×10^{-43} M, 10^{-43} M, 5×10^{-44} M, 10^{-44} M, 5×10^{-45} M, 10^{-45} M, 5×10^{-46} M, 10^{-46} M, 5×10^{-47} M, 10^{-47} M, 5×10^{-48} M, 10^{-48} M, 5×10^{-49} M, 10^{-49} M, 5×10^{-50} M, 10^{-50} M, 5×10^{-51} M, 10^{-51} M, 5×10^{-52} M, 10^{-52} M, 5×10^{-53} M, 10^{-53} M, 5×10^{-54} M, 10^{-54} M, 5×10^{-55} M, 10^{-55} M, 5×10^{-56} M, 10^{-56} M, 5×10^{-57} M, 10^{-57} M, 5×10^{-58} M, 10^{-58} M, 5×10^{-59} M, 10^{-59} M, 5×10^{-60} M, 10^{-60} M, 5×10^{-61} M, 10^{-61} M, 5×10^{-62} M, 10^{-62} M, 5×10^{-63} M, 10^{-63} M, 5×10^{-64} M, 10^{-64} M, 5×10^{-65} M, 10^{-65} M, 5×10^{-66} M, 10^{-66} M, 5×10^{-67} M, 10^{-67} M, 5×10^{-68} M, 10^{-68} M, 5×10^{-69} M, 10^{-69} M, 5×10^{-70} M, 10^{-70} M, 5×10^{-71} M, 10^{-71} M, 5×10^{-72} M, 10^{-72} M, 5×10^{-73} M, 10^{-73} M, 5×10^{-74} M, 10^{-74} M, 5×10^{-75} M, 10^{-75} M, 5×10^{-76} M, 10^{-76} M, 5×10^{-77} M, 10^{-77} M, 5×10^{-78} M, 10^{-78} M, 5×10^{-79} M, 10^{-79} M, 5×10^{-80} M, 10^{-80} M, 5×10^{-81} M, 10^{-81} M, 5×10^{-82} M, 10^{-82} M, 5×10^{-83} M, 10^{-83} M, 5×10^{-84} M, 10^{-84} M, 5×10^{-85} M, 10^{-85} M, 5×10^{-86} M, 10^{-86} M, 5×10^{-87} M, 10^{-87} M, 5×10^{-88} M, 10^{-88} M, 5×10^{-89} M, 10^{-89} M, 5×10^{-90} M, 10^{-90} M, 5×10^{-91} M, 10^{-91} M, 5×10^{-92} M, 10^{-92} M, 5×10^{-93} M, 10^{-93} M, 5×10^{-94} M, 10^{-94} M, 5×10^{-95} M, 10^{-95} M, 5×10^{-96} M, 10^{-96} M, 5×10^{-97} M, 10^{-97} M, 5×10^{-98} M, 10^{-98} M, 5×10^{-99} M, 10^{-99} M, 5×10^{-100} M, 10^{-100} M, 5×10^{-101} M, 10^{-101} M, 5×10^{-102} M, 10^{-102} M, 5×10^{-103} M, 10^{-103} M, 5×10^{-104} M, 10^{-104} M, 5×10^{-105} M, 10^{-105} M, 5×10^{-106} M, 10^{-106} M, 5×10^{-107} M, 10^{-107} M, 5×10^{-108} M, 10^{-108} M, 5×10^{-109} M, 10^{-109} M, 5×10^{-110} M, 10^{-110} M, 5×10^{-111} M, 10^{-111} M, 5×10^{-112} M, 10^{-112} M, 5×10^{-113} M, 10^{-113} M, 5×10^{-114} M, 10^{-114} M, 5×10^{-115} M, 10^{-115} M, 5×10^{-116} M, 10^{-116} M, 5×10^{-117} M, 10^{-117} M, 5×10^{-118} M, 10^{-118} M, 5×10^{-119} M, 10^{-119} M, 5×10^{-120} M, 10^{-120} M, 5×10^{-121} M, 10^{-121} M, 5×10^{-122} M, 10^{-122} M, 5×10^{-123} M, 10^{-123} M, 5×10^{-124} M, 10^{-124} M, 5×10^{-125} M, 10^{-125} M, 5×10^{-126} M, 10^{-126} M, 5×10^{-127} M, 10^{-127} M, 5×10^{-128} M, 10^{-128} M, 5×10^{-129} M, 10^{-129}

10^{-13} M, 10^{-13} M, 5×10^{-14} M, 10^{-14} M, 5×10^{-15} M, ou 10^{-15} M.

[0093] 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 glicosilação, acetilação, PEGilação, fosfilação, amidação, derivatização por grupos de proteção/bloqueio conhecidos, clivagem proteolítica, ligação a um ligando celular ou outra proteína, etc. Qualquer de 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.

[0094] Os anticorpos da presente invenção podem ser gerados por qualquer método adequado conhecido na técnica.

[0095] A invenção fornece ainda ácidos nucleicos compreendendo uma sequência de nucleotídeo que codifica uma proteína, incluindo, mas não se limitando a, uma proteína da invenção e fragmentos da mesma. Ácidos nucleicos da invenção codificam preferencialmente uma ou mais CDRs de anticorpos que ligam a CD30 e exercem efeitos citotóxicos ou citostáticos em células HD. Exemplos de ácidos nucleicos da invenção 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 invenção compreendem SEQ ID NO:1 ou SEQ ID NO:9. (Ver Tabela A).

TABELA A

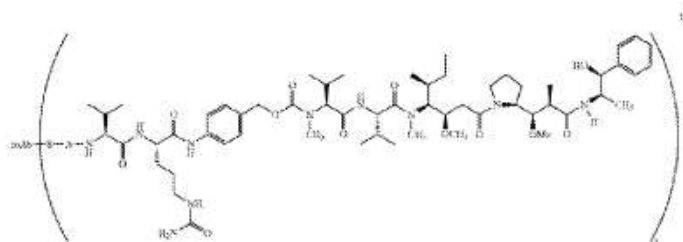
MOLÉCULA	NUCLEOTÍDEO OU AMINOÁCIDO	SEQ ID NO
Região Variável de Cadeia Pesada AC 10	Nucleotídeo	1
Região Variável de Cadeia Pesada AC 10	Aminoácido	2
CDR1 de Cadeia Pesada AC 10 (H1)	Nucleotídeo	3
CDR1 de Cadeia Pesada AC 10 (H1)	Aminoácido	4
CDR2 de Cadeia Pesada AC 10 (H2)	Nucleotídeo	5
CDR2 de Cadeia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

[0096] Em várias modalidades, o anticorpo é um anticorpo de IgG, por exemplo, um anticorpo de IgG1, IgG2, IgG3 ou IgG4, preferencialmente um anticorpo de IgG1.

Conjugados Anticorpo-Fármaco

[0097] É contemplado aqui o uso de conjugados de anticorpo fármaco compreendendo um anticorpo anti-CD30, covalentemente ligado a MMAE através de um ligante MC-vc-PAB. Os conjugados de anticorpo fármaco são distribuídos ao sujeito como uma composição farmacêutica. Os conjugados de anticorpo anti-CD30 fármaco são descritos na Patente US 9.211.319, aqui incorporada por referência.

[0098] Em várias modalidades, os conjugados de anticorpo anti-CD30 fármaco da presente invenção têm a seguinte fórmula:



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.

[0099] 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 é de cerca de 4. P varia de cerca de 3 a cerca de 5, mais preferencialmente de cerca de 3,6 a cerca de 4,4, ainda mais preferencialmente 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 anticorpo-fármaco em termos de p também pode ser determinada. Em alguns casos, separação, purificação e caracterização de conjugados de anticorpo-fármaco homogêneos, onde p é um certo valor de conjugados de anticorpo-fármaco com outros carregamentos de fármaco, podem ser alcançadas por meios tais como HPLC de fase reversa ou eletroforese.

[00100] A Unidade esticadora (A) é capaz de ligar uma unidade de anticorpo à unidade de aminoácido valina-citrulina via um grupo sulfidril do anticorpo. Grupos sulfidril podem ser gerados, por exemplo, pela redução das ligações dissulfeto intercadeia de um anticorpo anti-CD30. Por exemplo, a Unidade esticadora pode ser ligada ao anticorpo via os átomos de enxofre gerados da redução das ligações dissulfeto-

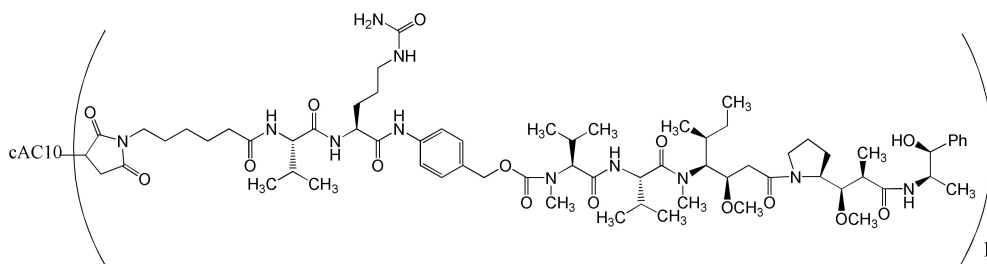
to intercadeia do anticorpo. Em algumas modalidades, as Unidades esticadoras são ligadas ao anticorpo unicamente via os átomos de enxofre gerados da redução das ligações dissulfeto intercadeia do anticorpo. Em algumas modalidades, grupos sulfidríla podem ser gerados por reação de um grupo amino de uma fração lisina de um anticorpo anti-CD30 com 2-iminotiolano (reagente de Traut) ou outros reagentes geradores de sulfidríla. Em certas modalidades, o anticorpo anti-CD30 é um anticorpo recombinante e é engenheirado para transportar uma ou mais lisinas. Em certas outras modalidades, o anticorpo anti-CD30 recombinante é engenheirado para transportar grupos sulfidríla adicionais, por exemplo, cisteínas adicionais.

[00101] A síntese e estrutura do MMAE é descrita na Patente US 6.884.869 incorporada por referência aqui em sua totalidade e para todos os fins. A síntese e a estrutura de Unidades Esticadoras e métodos exemplares para fazer conjugados de anticorpo fármaco são descritas em, por exemplo, Publicações US 2006/0074008 e 2009/0010945, cada uma das quais é incorporada aqui por referência em sua totalidade.

[00102] Unidades Esticadoras representativas são descritas dentro dos colchetes das fórmulas IIIa e IIIb da patente US 9.211.319, e incorporadas aqui por referência.

[00103] Em várias modalidades, o conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco compreende monometil auristatina E e um ligante clivável por protease. É contemplado que o ligante clivável por protease compreende um espaçador tiolreativo e um dipeptídeo. Em várias modalidades, o ligante clivável por protease consiste em um espaçador tiolreativo maleimidocaproil, um dipeptídeo valina-citrulina e um espaçador p-amino-benziloxicarbonil.

[00104] Numa modalidade preferida, o conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco é brentuximabe vedotina tendo a estrutura:



[00105] Brentuximabe vedotina é um conjugado de anticorpo-fármaco dirigido a a CD30 que consiste em três componentes: (i) o anticorpo de IgG1 quimérico cAC10, específico para CD30 humana, (ii) o agente de interrupção de microtúbulo MMAE e (iii) um ligante clivável por protease que covalentemente fica MMAE a cAC10. A razão fármaco para anticorpo ou carregamento de fármaco é representada por "p" na estrutura de brentuximabe vedotina e varia em valores inteiros de 1 a 8. O carregamento de fármaco médio de brentuximabe vedotina em uma composição farmacêutica é de cerca de 4.

Métodos de Uso

[00106] São aqui fornecidos métodos aprimorados para administrar conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco. São divulgados aqui métodos para reduzir eventos adversos em um sujeito tendo um câncer hematológico durante administração de um conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco, opcionalmente em combinação com um regime de quimioterapia. Em várias modalidades, o regime de quimioterapia consiste essencialmente em doxorrubicina, vinblastina e/ou dacarbazina, preferencialmente como terapia A+AVD.

[00107] Agentes quimioterapêuticos adicionais são divulgados na tabela a seguir e podem ser usados sozinhos ou em combinação com um ou mais agentes quimioterapêuticos adicionais que, por sua vez, também podem ser administrados em combinação com um conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco.

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
clorambucil	vinblastina (VLB)
	vincristina
<u>Nitrosoureas</u>	vindesina
carmustina (BCNU)	vinorelbina
lomustina (CCNU)	Taxotere® (docetaxel)
semustina (metil-CCNU)	estramustina
	fosfato de estramustina
<u>Etilenimina/Metil-melamina</u>	<u>Epipodofilotoxinas</u>
trietilenomelamina (TEM)	etoposido
trietileno tiofosforamida (tiotepa)	teniposido
hexametilmelamina (HMM, altretamina)	
<u>sulfonatos de alquila</u>	<u>Antibióticos</u>
bussulfan	actimomicina D
	daunomicina (rubido-micina)
<u>Triazinas</u>	doxorubicina (adria-micina)
dacarbazina (DTIC)	mitoxantrona
	idarrubicina
<u>Antimetabólitos</u>	epirubicina
<u>Análogos de Ácido Fólico</u>	valrubicina
metotrexato	bleomicina
	esplicamicina (mitramicina)
	mitomicinaC

Trimetrexato	dactinomicina
Pemetrexed	afidicolina
(Antifolato multialvo)	
<u>Análogos de pirimidina</u>	<u>Enzimas</u>
5-fluorouracil	L-asparaginase
fluorodesoxiurridina	L-arginase
gencitabina	
citosina arabinosídeo	<u>Radiossensibilizadores</u>
(AraC, citarabina)	metronidazol
5-azacitidina	misonidazol
2,2'-difluorodeóxi-citidina	desmetilmisonidazol
	pimonidazol
<u>Análogos de purina</u>	etanidazol
6-mercaptopurina	nimorazol
6-tioguanina	RSU 1069
azatioprina	EO9
2'-deoxicoformicina	RB 6145
(pentostatina)	SR4233
eritro-hidroxinonil-adenina (EHNA)	nicotinamida
fosfato de fludarabina	5-bromodeozuridina
2-clorodesoxiadenosina	5-iododesoxiuridina
(cladribina, 2-CdA)	bromodesoxicitidina
<u>Inibidores de Topoisomerase Ti-</u>	<u>Agentes diversos</u>
<u>po I</u>	bisfosfonatos
camptotecina	
topotecano	<u>Inibidor de RANKL</u>
irinotecano	denosumabe
	<u>Complexos de coordenação de</u>

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

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

[00108] Um câncer hematológico se refere a um câncer que começa em tecido formador de sangue ou em células do sistema imune. Um câncer hematológico que expressa CD30 se refere a um câncer hematológico que expressa o antígeno CD30. O antígeno CD30 é expresso em grandes números em células tumorais de linfomas e leucemias selecionados. Cânceres hematológicos, tal como linfoma de Hodgkin clássico, linfoma não Hodgkin, linfoma de célula grande anaplásico e linfoma de célula T cutâneo (CTCL), são exemplos de cânceres hematológicos que podem ser tratados pelos presentes métodos.

[00109] Em qualquer dos aspectos ou modalidades deste documento, os métodos aqui permitem tratar um sujeito que é diagnosticado recentemente e que não foi tratado anteriormente para um câncer hematológico ou um sujeito que teve recaída. Está contemplado que o sujeito tem Linfoma de Hodgkin clássico avançado (por exemplo, Estágio III ou Estágio IV).

[00110] Em várias modalidades, a descrição fornece um método

para tratar um sujeito tendo Linfoma de Hodgkin (HL) clássico recém-diagnosticado avançado (Grau 3/4) compreendendo administrar uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo brentuximabe vedotina (A) em combinação com uma quimioterapia consistindo essencialmente de doxorubicina, vinblastina e dacarbazina (terapia AVD), em que brentuximabe vedotina é administrado a 1,2 mg/kg, doxorubicina é administrada a 25 mg/m², vinblastina é administrada a 6 mg/m² e dacarbazina é administrada a 375 mg/m², e em que o brentuximabe vedotina é administrado dentro de 1 hora após a administração da terapia AVD. É mostrado aqui que o tratamento acima parece ter eficácia aumentada em sujeitos caracterizados por um ou mais dos seguintes: (1) linfoma de Hodgkin Estágio 4, (2) HL envolvendo pelo menos 1 sítio extranodal, por exemplo, pelo menos 1, 2 ou 3 sítios extranodais, (3) um Escore de Prognóstico Internacional de 4 a 7 [4, 5, 6, 7], (4) um estado de desempenho do Grupo de Oncologia Cooperativa do Leste (ECOG) antes da terapia de 2 ou menos, (5) é de menos de 60 anos de idade ou menos de 65 anos de idade. Os métodos aqui ainda fornecem que a sobrevivência livre de progressão (PFS) do sujeito após a terapia é mantida por mais de 1 ano. Em várias modalidades, a sobrevivência livre de progressão (PFS) do sujeito após a terapia é mantida por aproximadamente 2 anos. Em certas modalidades, após quatro a seis ciclos de terapia A + AVD, o sujeito tem um escore de Deauville de 3 ou menos, ou 2 ou menos. Em certas modalidades, após dois ciclos de terapia [isto é, quatro administrações], o sujeito tem um escore de Deauville de 1 ou 2.

Neuropatia Periférica

[00111] Neuropatia periférica se desenvolve como resultado de danos ao sistema nervoso periférico durante tratamento com conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco. 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.

[00112] É fornecido aqui um método para tratar um sujeito que exibiu neuropatia periférica de Grau 2 ou maior após iniciar a administração de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco, por exemplo, bren-tuximabe vedotina, a uma dose de 1,2 mg/kg ou mais, compreendendo administrar o conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco a uma dose de 0,9 mg/kg. Em várias modalidades, quando o sujeito exibe neuropatia Grau 3, a administração do conjugado anticorpo anti-CD30 fármaco, por exemplo, bentuximabe vedotina, é retida até que a neuropatia periférica diminua para Grau 2 ou mais baixo e, então, 0,9 mg/kg do conjugado anticorpo anti-CD30 fármaco é administrado. Em algumas modalidades, a dose reduzida de 0,9 mg/kg é dada até uma dose máxima de 90 mg a cada 2 semanas.

[00113] Em várias modalidades, quando o sujeito exibe neuropatia Grau 3, a administração de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco é reduzida, por exemplo, para 0,9 mg/kg, até a neuropatia periférica diminuir para Grau 2 ou menos e, então, 0,9 mg/kg de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco é administrado ou mantido.

[00114] Em certas modalidades, o sujeito exibiu neuropatia periférica de Grau 2 ou 3 após iniciar a administração de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco a uma dose de 1,8 mg/kg. Em várias modalidades, o sujeito exibiu neuropatia periférica Grau 2 ou 3 após começar a administração de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco a uma dose de 1,2 mg/kg, opcionalmente em combinação com uma quimioterapia consistindo essencialmente em doxorubicina, vinblastina e dacarbazina (AVD) como uma terapia de combinação.

[00115] Em certas modalidades, a dose de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco é aumentada para 1,8 mg/kg ou 1,2 mg/kg após a neuropatia periférica Grau 2 ou Grau 3 melhorar para Grau 1 ou me-

nos, em que se a dose for aumentada para 1,2 mg/kg, a administração é opcionalmente em combinação com uma quimioterapia consistindo essencialmente em doxorrubicina, vinblastina e dacarbazina (AVD) como uma terapia de combinação. Em certas modalidades, quando a neuropatia periférica é uma de Grau 2, a dose reduzida de 0,9 mg/kg é dada até uma dose máxima de 90 mg a cada 2 semanas.

[00116] Métodos para medir neuropatia são conhecidos na técnica e utilizados pelo médico assistente para monitorar e diagnosticar a neuropatia em um sujeito que recebe terapia de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco. 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.

[00117] Em várias modalidades, se o conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco for administrado a 1,2 mg/kg com terapia de combinação AVD, a terapia de combinação será administrada a cada duas semanas. Por exemplo, a terapia de combinação é administrada nos dias 1 e 15 de um ciclo de 28 dias.

[00118] Em várias modalidades, a terapia de combinação de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco + AVD é administrada por não mais que seis ciclos, por exemplo, de 4 a 6 ciclos, ou por 4, 5 ou 6 ciclos.

[00119] É contemplado que a terapia é administrada até uma emissão de pósitrons (PET scan) determinar que não há tumor ou progressão de tumor. Se após o final do tratamento, por exemplo, 4 a 6 ciclos, a emissão de pósitrons (PET scan) ainda mostrar algum tumor, o médico assistente pode repetir o curso de tratamento conforme neces-

sário até que a emissão de pósitrons (PET scan) 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 terapia de A+AVD.

[00120] Em várias modalidades, terapia de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco, por exemplo, brentuximabe vedotina, é administrada por infusão intravenosa ao longo de 30 minutos. Em certas modalidades, o conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco é administrado a 1,2 mg/kg até um máximo de 120 mg em combinação com terapia AVD.

[00121] 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.

[00122] Em várias modalidades, a dose do conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco 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

[00123] A neutropenia é um efeito colateral comum de regimes de quimioterapia e resulta da depleção de neutrófilos no sangue de pacientes recebendo tratamento quimioterapêutico. Neutropenia também é observada em tratamento com brentuximabe 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, o sujeito tendo uma temperatura oral única $\geq 38,3^\circ\text{C}$ ou $\geq 38,0^\circ\text{C}$ por >1 h, com neutropenia de Grau 3/4.

[00124] É contemplado aqui que sujeitos recebendo um conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco, por exemplo, brentuximabe vedotina, ou conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco em combinação com quimioterapia, tal como terapia de combinação AVD, recebem fatores estimuladores de granulopoiese profilaticamente começando com o ciclo 1 da administração do conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco, por exemplo, como profilaxia primária. 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 disponível comercialmente contemplado para uso aqui é filgrastim (NEUPOGEN®) e pegfilgrastim (NEULASTA®). GMCSF disponível comercialmente está disponível como sargramostim (LEUKINE®).

[00125] É fornecido aqui um método para tratar um câncer hematológico em um sujeito compreendendo administrar um conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco e administrar profilaticamente um fator estimulador de granulopoiese começando com o ciclo 1 da administração do conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco, em que o fator estimulador da granulopoiese é administrado dentro de 1 dia a dentro de 7 dias após começar com o ciclo 1 da administração do conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco. Em modalidades adicionais, o fator estimulador da granulopoiese é administrado desde dentro de 1 dia ou 2 dias a dentro de 5 dias após o início com o ciclo 1 da administração do conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco. Em várias modalidades, o fator estimulador da granulopoiese é administrado cerca de 24 horas a cerca de 36 horas após cada administração de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco, opcionalmente, conjugado de anticorpo anti-CD30

fármaco em combinação com um regime de quimioterapia descrito aqui. Em várias modalidades, o fator estimulador da granulopoiese é administrado 24 horas a 36 horas após cada administração, ou após cada dose, de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco.

[00126] Em algumas modalidades, o método é um método para diminuir eventos adversos associados à administração de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco, por exemplo, neutropenia, neutropenia febril, incidência de infecção, pirexia, distúrbios gastrointestinais, tal como constipação, vômito, diarreia, estomatite, dor abdominal, distúrbios do sistema nervoso, tal como neuropatia sensorial periférica, neuropatia motora periférica, distúrbios músculo-esqueléticos, tal como dor óssea, dor nas costas, distúrbios respiratórios, tal como dispnéia, e outros eventos adversos, tal como diminuição de peso, aumento da alanina aminotransferase, diminuição do 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 anticorpo anti-CD30 fármaco.

[00127] Também é fornecido um método para diminuir a incidência de infecção em um sujeito recebendo um o conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco compreendendo administrar ao sujeito um 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 começar com o ciclo 1 da administração do conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco. O fator estimulador da granulopoiese também pode ser administrado de 1 dia a 7 dias, ou de 1 dia, ou 2 dias a 5 dias após o início com o ciclo 1 da administração do conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco. Em várias modalidades, o fator estimulador da granulopoiese é administrado cerca de 24 horas a cerca de 36 horas após cada administração de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco, opcionalmente, conjugado de anticorpo anti-CD30

fármaco em combinação com um regime de quimioterapia descrito aqui. Em várias modalidades, o fator estimulador da granulopoiese é administrado 24 horas a 36 horas após cada administração de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco.

[00128] Também é contemplado um método para reduzir a incidência de neutropenia e/ou neutropenia febril em um sujeito recebendo tratamento com um conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco compreendendo administrar ao sujeito um fator estimulador de granulopoiese, em que o fator estimulador é administrado de 1 dia a 7 dias começando com o ciclo 1 da administração do conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco, opcionalmente de 1 dia ou 2 dias a 5 dias após o início com o ciclo 1 da administração do conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco. Em várias modalidades, o sujeito tem neutropenia febril e tem 60 anos ou mais. Em várias modalidades, o fator estimulador da granulopoiese é administrado cerca de 24 horas a cerca de 36 horas após cada administração de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco, opcionalmente, conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco em combinação com um regime de quimioterapia descrito aqui. Em várias modalidades, o fator estimulador da granulopoiese é administrado 24 horas a 36 horas após cada administração de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco.

[00129] Ainda contemplado é um método em que o fator estimulador da granulopoiese é administrado de 1 dia a 7 dias após uma segunda, ou subsequente, administração de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco. Em certas modalidades, o fator estimulador da granulopoiese é administrado de 1 dia ou 2 dias a 5 dias após a segunda, ou subsequente, administração do conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco. Em várias modalidades, o fator estimulador da granulopoiese é administrado cerca de 24 horas a cerca de 36 horas após cada administração de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco, opcio-

nalmente, conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco em combinação com um regime de quimioterapia descrito aqui. Em várias modalidades, o fator estimulador da granulopoiese é administrado 24 horas a 36 horas após cada administração de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco.

[00130] Em várias modalidades, o sujeito não recebeu terapia de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco anteriormente. Em várias modalidades, o sujeito não experimentou neutropenia Grau 3-4 emergente de tratamento após administração de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco.

[00131] É contemplado que o fator estimulador de granulopoiese é o fator estimulador de colônia de granulócito (GCSF). Está contemplado que o GCSF é um GCSF de ação prolongada ou um GCSF de ação não prolongada.

[00132] Em várias modalidades, quando o fator estimulador não é GCSF de ação prolongada, por exemplo, filgrastim, ele pode ser administrado começando de 1 a 7 dias, de 1 a 5 dias ou 1 a 3 dias após o início com o ciclo 1 da administração do conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco, por exemplo, em doses diárias. Em certas modalidades, o GCSF é administrado no dia 2, 3, 4, 5, 6 e/ou 7 após o conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco ou terapia A+AVD. 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.

[00133] Pegfilgrastim é uma forma PEGuilada duradoura de filgrastim que tem uma meia-vida in vivo mais longa. Em várias modalidades, pegfilgrastim é administrado em 6 mg/dose de 1 dia a 5 dias após tratamento de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco ou, opcionalmente, após terapia de A+AVD. Em certas modalidades, o GCSF é administrado em uma dose única ou em uma dose múltipla no mesmo

dia, no dia 2, dia 3, dia 4 ou dia 5 após o conjugado de anticorpo anti-CD30 ou terapia A+AVD. Em várias modalidades, o G-CSF é administrado cerca de 24 horas a cerca de 36 horas após cada administração de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco, opcionalmente, conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco em combinação com um regime de quimioterapia descrito aqui. Em várias modalidades, o G-CSF é administrado 24 horas a 36 horas após cada administração de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco.

[00134] Em várias modalidades, o fator estimulador da granulopoiese é administrado intravenosamente ou subcutaneamente. É contemplado que o fator estimulador da granulopoiese seja dado em uma dose única ou em doses múltiplas, por exemplo, em doses diárias múltiplas.

[00135] É contemplado que a um sujeito recebendo um fator estimulador da granulopoiese e um conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco também possa ser administrado um antibiótico para tratar problemas de neutropenia febril e/ou infecção. Antibióticos exemplares contemplados incluem aqueles conhecidos na técnica, tal como cefalosporina, sulfametoxazol-trimetoprim, ACYCOLOVIR®, FLUCANAZOLE® ou INTRACONAZOLE®.

[00136] Em várias modalidades, o conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco é administrado a cada 3 semanas. Em várias modalidades, se o sujeito estiver recebendo 1,8 mg/kg de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco a cada três semanas, a dose pode ser reduzida para 1,2 mg/kg até um máximo de 120 mg a cada duas semanas para melhorar neutropenia, por exemplo, neutropenia Grau 4.

[00137] Em várias modalidades, o conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco é administrado a cada 2 semanas, por exemplo, nos dias 1 e 15 de um ciclo de 28 dias. Em várias modalidades, o conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco é administrado por não mais que

seis ciclos. Em várias modalidades, o conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco é administrado por quatro a seis ciclos. Opcionalmente, quando o conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco é administrado a cada 2 semanas, o regime compreende ainda administrar uma quimioterapia consistindo essencialmente em doxorubicina, vinblastina e dacarbazina (AVD) como uma terapia de combinação, no mesmo dia que a terapia de anticorpo anti-CD30.

[00138] Em várias modalidades, o câncer hematológico é selecionado do grupo que consiste em Linfoma de Hodgkin clássico, Linfoma não-Hodgkin, Linfoma de célula T cutâneo (CTCL) e linfoma de célula grande anaplásico (ALCL).

[00139] Em várias modalidades, o câncer hematológico é Linfoma de Hodgkin clássico. Em várias modalidades, o câncer hematológico é um Linfoma de Hodgkin clássico estágio III ou IV. Em várias modalidades, o câncer hematológico do sujeito não foi tratado.

[00140] Em várias modalidades, o linfoma de célula grande anaplásico (ALCL) é um linfoma de célula grande anaplásico sistêmico (sALCL).

[00141] Em várias modalidades, o linfoma de célula T cutâneo (CTCL) é uma micose fungoide (MF). Em várias modalidades, a micose fungoide (MF) é uma micose fungoide (MF) CD30 positiva. Em várias modalidades, o linfoma de célula T cutâneo (CTCL) é um linfoma de célula grande cutâneo anaplásico primário (pcALCL).

[00142] Em várias modalidades, o sujeito recebeu terapia sistêmica anterior ou radiação anterior.

[00143] Em várias modalidades, um sujeito com micose fungoide ou linfoma de célula grande anaplásico cutâneo primário é administrado com terapia compreendendo um conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco a uma dose de 1,8 mg/kg a cada três semanas.

[00144] É ainda contemplado que, mediante conclusão de terapia

com conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco, como descrito aqui, opcionalmente em combinação com um regime de quimioterapia, o sujeito pode receber um tratamento adicional para tratar um ou mais sintomas de câncer que permanecem no final do tratamento, ou pode ser refratário à terapia deste documento. Tais tratamentos incluem, mas não estão limitados a, cirurgia, terapia de radiação, terapia de feixe de prótons, transplante de célula tronco e/ou regimes quimioterapêuticos adicionais.

Formulações

[00145] Vários sistemas de distribuição podem ser usados para administrar conjugados anticorpo-fármaco. Em certas modalidades preferidas da presente invenção, a administração do composto de conjugado de anticorpo-fármaco é por infusão intravenosa. Em algumas modalidades, a administração é por uma infusão intravenosa de 30 minutos, 1 hora ou duas horas.

[00146] O composto de conjugado anticorpo-fármaco pode ser administrado como uma composição farmacêutica compreendendo um ou mais ingredientes farmacêuticamente compatíveis. Por exemplo, a composição farmacêutica inclui tipicamente um ou mais transportadores farmacêuticamente aceitáveis, por exemplo, veículos à base de água (por exemplo, líquidos estéreis). Água é um transportador mais típico quando a composição farmacêutica é administrada intravenosamente.

[00147] A composição, se desejado, também pode conter, por exemplo, sais salinos, tampões, sais, detergentes não iônicos e/ou açúcares. Exemplos de transportadores farmacêuticos adequados são descritos em "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E.W. Martin. As formulações correspondem ao modo de administração.

[00148] A presente invenção fornece, por exemplo, composições farmacêuticas compreendendo uma quantidade terapeuticamente efi-

caz do conjugado de anticorpo-fármaco, um agente de tamponamento, opcionalmente um crioprotetor, opcionalmente um agente de aumento de volume, opcionalmente um sal e opcionalmente um surfactante. 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, surfactantes, crioprotetores e agentes de aumento de volume farmacologicamente aceitáveis adequados podem ser utilizados de acordo com a presente invenção.

[00149] Além de fornecer métodos para tratar um câncer hematológico, a presente invenção fornece formulações de conjugado de anticorpo fármaco, incluindo formulações de conjugado de fármaco que sofreram liofilização, ou outros métodos de preservação de proteína, bem como formulações de anticorpo fármaco que não sofreram liofilização.

[00150] Em algumas modalidades, a formulação de conjugado anticorpo fármaco compreende (i) cerca de 1-25 mg/ml, cerca de 3 a cerca de 10 mg/ml de um conjugado anticorpo-fármaco, ou cerca de 5 mg/ml (por exemplo, um conjugado de anticorpo-fármaco de fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo), (ii) cerca de 5-50 mM, preferencialmente cerca de 10 mM a cerca de 25 mM de um tampão selecionado 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) cerca de 3% a cerca de 10% de sacarose ou trealose ou combinações das mesmas, (iv) opcionalmente cerca de 0,05 a 2 mg/ml de um surfactante selecionado 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, preferencialmente cerca de 6,6.

[00151] Em algumas modalidades, uma formulação de conjugado de anticorpo fármaco compreenderá cerca de 1-25 mg/ml, cerca de 3 a cerca de 10 mg/ml, preferencialmente cerca de 5 mg/ml de um conjugado anticorpo-fármaco, (ii) cerca de 10 mM a cerca de 25 mM de um tampão selecionado de citrato de sódio, fosfato de potássio, histidina, cloridrato de histidina ou combinações dos mesmos, (iii) cerca de 3% a cerca de 7% de trealose ou sacarose ou combinações das mesmas, opcionalmente (iv) cerca de 0,05 a cerca de 1 mg/ml de um surfactante selecionado 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, preferencialmente cerca de 6,6.

[00152] Em algumas modalidades, uma formulação de conjugado de anticorpo fármaco compreende cerca de 5 mg/ml de um conjugado anticorpo-fármaco, (ii) cerca de 10 mM a cerca de 25 mM de um tampão selecionado de citrato de sódio, fosfato de potássio, histidina, cloridrato de histidina ou combinações dos mesmos, (iii) cerca de 3% a cerca de 7% de trealose, opcionalmente (iv) cerca de 0,05 a cerca de 1 mg/ml de um surfactante selecionado 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, preferencialmente cerca de 6,6.

[00153] Qualquer das formulações descritas acima pode ser armazenada em uma forma líquida ou congelada e pode ser opcionalmente submetida a um processo de preservação. Em algumas modalidades, as formulações descritas acima são liofilizadas, isto é, elas são submetidas a liofilização. Em algumas modalidades, as formulações descritas acima são submetidas a um processo de preservação, por exemplo, liofilização e são subsequentemente reconstituídas com um líquido adequado, por exemplo, água. Por liofilizado queremos dizer que a composição foi liofilizada sob vácuo. A liofilização é tipicamente realizada congelando uma formulação particular, de modo que os solu-

tos sejam separados do(s) solvente(s). O solvente é, então, removido por sublimação (isto é, secagem primária) e depois por dessorção (isto é, secagem secundária).

[00154] As formulações da presente invenção podem ser usadas com os métodos aqui descritos ou com outros métodos para tratar doença. As formulações de conjugado anticorpo fármaco podem ser ainda diluídas antes da administração a um sujeito. Em algumas modalidades, as formulações serão diluídas com salina e mantidas em bolsas ou seringas IV antes da administração a um sujeito. Por conseguinte, em algumas modalidades, os métodos para tratar um câncer hematológico em um sujeito compreenderão administrar a um sujeito em necessidade dos mesmos uma dose semanal de uma composição farmacêutica compreendendo conjugados anticorpo-fármaco tendo fórmula I em que a dose administrada de conjugados de anticorpo-fármaco é de cerca de 1,8 mg/kg ou 1,2 mg/kg do peso corporal do sujeito a 0,9 mg/kg do peso corporal do sujeito e a composição farmacêutica é administrada por pelo menos três semanas e em que os conjugados de anticorpo fármaco, antes da administração a um sujeito, estavam presentes em uma formulação compreendendo (i) cerca de 1-25 mg/ml, preferencialmente cerca de 3 a cerca de 10 mg/ml do conjugado de anticorpo-fármaco (ii) cerca de 5-50 mM, preferencialmente cerca de 10 mM a cerca de 25 mM de um tampão selecionado de citrato de sódio, fosfato de potássio, histidina, cloridrato de histidina, ou combinações dos mesmos, (iii) cerca de 3% a cerca de 10% de sacarose ou trealose ou combinações dos mesmos, (iv) opcionalmente cerca de 0,05 a 2 mg/ml de um surfactante selecionado 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, preferencialmente cerca de 6,6.

[00155] Formulações de quimioterapêuticos contempladas para uso

aqui, incluindo doxorrubicina, vinblastina e dacarbazina são fornecidas como tipicamente usadas no tratamento de cânceres. Por exemplo, doxorrubicina, vinblastina e dacarbazina estão disponíveis comercialmente e aprovadas pela FDA dos Estados Unidos e outras agências reguladoras para uso no tratamento de pacientes com múltiplos tipos de câncer.

[00156] A presente invenção também fornece kits para o tratamento de um câncer hematológico. O kit pode compreender (a) um recipiente contendo o conjugado de anticorpo-fármaco e, opcionalmente, recipientes compreendendo um ou mais de doxorrubicina, vinblastina ou dacarbazina. Esses kits podem ainda incluir, se desejado, um ou mais de vários componentes de kit farmacêuticos convencionais, tal como, por exemplo, recipientes com um ou mais transportadores farmacêuticamente aceitáveis, recipientes adicionais, etc., como será prontamente aparente para os especialistas na arte. Instruções impressas, seja como insertos ou como etiquetas, indicando quantidades dos componentes a serem administrados, diretrizes para administração e/ou diretrizes para misturar os componentes, também podem ser incluídas no kit.

EXEMPLOS

Exemplo 1

[00157] Este experimento de fase 3, multicêntrico, de etiqueta aberta randomizou pacientes com linfoma de Hodgkin clássico estágio III/IV não tratado anteriormente para receber brentuximabe vedotina, doxorrubicina, vinblastina, dacarbazina (A+AVD; n=664) ou doxorrubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina (ABVD; n=670). O ponto extremo primário foi sobrevivência livre de progressão (PFS) modificada por facilidade de revisão independente e o ponto extremo secundário chave, sobrevivência global.

Materiais e Métodos

[00158] PROJETO DE EXPERIMENTO: Pacientes foram aleatorizados 1:1 para receber A+AVD (brentuximabe vedotina 1,2 mg/kg, doxorubicina 25 mg/m², vinblastina 6 mg/m², dacarbazina 375 mg/m²) ou ABVD (doxorubicina 25 mg/m², bleomicina 10 unidades/m², vinblastina 6 mg/m², dacarbazina 375 mg/m²) intravenosamente nos dias 1 e 15 de cada ciclo de 28 dias por até 6 ciclos. Brentuximabe vedotina foi administrado durante 30 minutos, começando dentro de aproximadamente 1 hora após conclusão de AVD. Reduções/modificações de dose estão descritas na Figura 7. Pacientes foram estratificados por região (Américas vs. Europa vs. Ásia) e Escore de Prognóstico Internacional (IPS)¹⁵ (0–1 vs. 2–3 vs. 4–7). Resultados de PET de Fim de Ciclo 2 (PET2) orientaram uma comutação opcional para terapia de linha de frente alternativa à critério do médico assistente para pacientes com um escore de Deauville¹⁶ de 5.

[00159] PACIENTES: Pacientes (≥18 anos de idade) com linfoma de Hodgkin clássico avançado (Ann Arbor estágio III/IV)¹⁷ histologicamente confirmado, de acordo com a Classificação da Organização Mundial da Saúde, 18 não previamente tratados com quimioterapia/radioterapia sistêmica eram elegíveis. Os pacientes foram obrigados a ter um estado de desempenho do Grupo de Oncologia Cooperativa do Leste ≤2,¹⁹ e contagens absolutas de neutrófilos e plaquetas, níveis de hemoglobina e níveis de marcadores de função hepática e renal satisfatórios (exceto para pacientes com envolvimento da medula ou fígado ou síndrome de Gilbert). Os pacientes com linfoma de Hodgkin nodular predominante de linfócitos eram inelegíveis, assim como aqueles com neuropatia sensorial/motora periférica, um teste positivo de gravidez, doença cerebral/meningea conhecida, qualquer evidência de doença residual de outra malignidade ou diagnóstico de outra malignidade dentro de 3 anos antes da primeira dose ou condições cardiovasculares clinicamente relevantes.

[00160] PONTOS EXTREMOS: O ponto extremo primário foi sobrevivência livre de progressão modificada (PFS), definida como tempo até progressão, morte ou evidência de não RC após conclusão de terapia de linha de frente por facilidade de revisão independente (IRF) seguida pela terapia anticâncer subsequente. A cronologia do evento modificado foi a data da primeira emissão de pósitrons (PET scan) após conclusão da terapia de linha de frente, demonstrando a ausência de RC, definida como escore de Deauville de ≥ 3 . Na ausência de progressão de doença, uma comutação para uma terapia de linha de frente alternativa, por qualquer razão, antes da conclusão do tratamento com o regime randomizado, não foi considerada um evento.

[00161] O ponto extremo secundário chave foi sobrevivência global (OS), definida como tempo da randomização até a morte devido a qualquer causa.

[00162] AVALIAÇÕES: A resposta e a progressão foram avaliadas de acordo com os Critérios de Resposta Revisados para Linfomas Malignos.²⁰ As varreduras de tomografia computadorizada foram realizadas na triagem, após o Ciclo 2, após a última dose da terapia de linha de frente e, durante o período de acompanhamento, a cada 3 meses para o primeiro ano e 6 meses depois disso. emissões de pósitrons (PET scans) foram realizadas no final do Ciclo 2 e no final do tratamento.

[00163] A segurança foi avaliada pela incidência de eventos adversos, usando o Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA; v19.0) e os National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03, e por mudanças em sinais vitais e resultados laboratoriais clínicos.

[00164] ANÁLISE ESTATÍSTICA: Cálculos estatísticos estimaram que 260 eventos de PFS modificada foram necessários para detectar uma razão de risco (HR) de 0,67 com 90% de potência a um nível de

significância de 1 lado de 0,025. O estudo é baseado na seguinte suposição: uma PFS modificada de 2 anos de 81% para pacientes no braço A+AVD e 73% para pacientes no braço ABVD. Aproximadamente 1.240 pacientes foram planejados para serem randomizados para atingir (com 95% de probabilidade) 260 eventos de PFS modificada. O ponto extremo primário foi resumido pelo método Kaplan–Meier e avaliado usando um teste classificação log estratificado. Um modelo de regressão Cox estratificado foi utilizado para estimar a HR e o intervalo de confiança (CI) de 95% para o efeito de tratamento. Os fatores de estratificação incluíram região e escore de IPS na linha de base. A análise de interim de OS seria realizada (nível de 0,025 de 1 lado) se o teste de ponto extremo primário fosse estatisticamente significativo. A análise de OS final será realizada quando 112 mortes tiverem ocorrido. O erro tipo I global para a análise de OS será controlado usando o método de O'Brien Fleming com uma função de gasto alfa de Lan DeMets.

[00165] Todas as avaliações de eficácia foram realizadas usando a população com intenção de tratar, a menos que especificado de outra forma. A segurança foi analisada em pacientes que receberam pelo menos uma dose do fármaco de estudo (população de segurança).

Resultados

[00166] 1.334 pacientes em 218 locais em 21 países sofreram randomização para receber A+AVD (n=664) ou ABVD (n=670) (população com intenção de tratar). No geral, 58% dos pacientes eram machos, 64% tinham doença de estágio IV, 62% tinham envolvimento extranodal no diagnóstico, 58% tinham sintomas de B e a idade mediana era de 36 anos (34% dos pacientes ≥ 45 anos). As características de linha de base foram geralmente bem equilibradas entre os dois grupos [Figura 2 (Tabela 1)].

[00167] Após um acompanhamento mediano de 24,9 meses (faixa

de 0,0 a 49,3), houve uma diferença estatisticamente significativa no ponto extremo primário da PFS modificada por IRF em favor de A+AVD versus ABVD (taxa de PFS modificada de 2 anos 82,1% [95% de CI, 78,7 a 85,0] versus 77,2% [95% de CI, 73,7 a 80,4] para A+AVD e ABVD, respectivamente) (HR, 0,770; 95% de CI, 0,603 a 0,982; $P=0,035$), correspondendo a redução de risco de 23%, com 117 eventos no braço A+AVD e 146 no braço ABVD (Figura 1A). Eventos de PFS modificada consistiram em progressão de doença (90 vs. 102), morte devido a qualquer causa (18 vs. 22), ou recebimento de terapia anticâncer subsequente após falha na obtenção de um CR ao término da terapia de linha de frente (9 vs. 22) em braços A+AVD e ABVD, respectivamente [Figura 3 (Tabela 2)]. A maioria (71%) das terapias anticâncer subsequentes consistiu em quimioterapia de resgate (7/9 A+AVD; 15/22 ABVD), com radioterapia dada ao restante em ambos os braços (Figura 8). A maioria dos eventos estava associada a um escore de Deauville 4 ou 5 de emissão de pósitrons (PET scan) de final de tratamento e atendeu a critérios para um evento de progressão por investigador.

[00168] Para PFS modificada determinada por investigador, a HR foi de 0,725 (95% de CI, 0,574 a 0,916; $P=0,007$; Figura 1B). Houve concordância de 91% entre a IRF e a determinação de investigador de um evento de PFS modificada. Por avaliação de investigador, a taxa de evento de PFS modificada de 2 anos foi de 81,0% (95% de CI, 77,6 a 83,9) com A+AVD versus 74,4% (95% de CI, 70,7 a 77,7) com ABVD.

[00169] Análises de subgrupo pré-especificadas de PFS modificada mostraram uma HR <1 para A+AVD versus ABVD na maioria dos subgrupos (Figura 1C). Certos subgrupos de pacientes parecem se beneficiar mais com A+AVD versus ABVD (pacientes da América do Norte; pacientes com envolvimento de >1 local extranodal; pacientes com IPS

4-7; homens; pacientes com doença de estágio IV; pacientes com idade <60 anos). A taxa de negatividade de PET2 (escore de Deauville 1–3) foi de 89% com A+AVD versus 86% com ABVD.

[00170] Houve 28 mortes no braço A+AVD (9 em estudo [dentro de 30 dias após a última dose da terapia de linha de frente] e 19 durante o acompanhamento [após 30 dias da última dose da terapia de linha de frente]) e 39 no braço ABVD (13 em estudo, 26 durante o acompanhamento). A HR de OS de interim foi de 0,721 (95% de CI, 0,443 a 1,173; $P=0,186$) a favor de A+AVD versus ABVD (Figura 6). Outros pontos extremos secundários são mostrados na Figura 4 (Tabela 3). Apenas 15/662 pacientes randomizados para A+AVD e 9/659 randomizados para ABVD comutaram para quimioterapia alternativa durante a terapia de linha de frente por razões que não doença progressiva (avaliação de escore de Deauville de 5 em 1/15 e 4/9 pacientes, eventos adversos em 12/15 e 1/9 pacientes, e outras razões em 2/15 e 4/9, respectivamente) (Figura 9).

[00171] No geral, menos pacientes no braço A+AVD receberam terapias anticâncer subsequentes. As terapias nos braços A+AVD e ABVD, respectivamente, foram radiação (cada $n=52$), quimioterapia ($n=66$ vs $n=99$), quimioterapia de alta dose mais transplante ($n=36$ vs $n=54$), imunoterapia ($n=10$ vs $n=16$) e quimioterapia mais radiação ($n=2$ vs $n=3$).

[00172] A duração mediana do tratamento e o número de ciclos completados foram semelhantes através dos braços (Figura 10). As proporções de pacientes recebendo os agentes de regime individual conforme pretendido, sem modificação da dose, tal como atrasos/retenções/reduções, são mostradas na Figura 10.

[00173] Os perfis de segurança de ambos os braços estão resumidos na Figura 5 (Tabela 4). No geral, neutropenia foi relatada em 58% de pacientes recebendo A+AVD e 45% recebendo ABVD e neutrope-

nia febril em 19% e 8%, respectivamente. Em ambos os braços, a incidência de neutropenia febril foi mais alta em pacientes com idade ≥ 60 versus < 60 anos (A+AVD: 37% vs. 17% e ABVD: 17% vs. 6%, respectivamente) e em ciclos de terapia anteriores versus posteriores (A+AVD: 9% no Ciclo 1 vs. 1–6% cumulativamente nos Ciclos 2–6 e ABVD: 4% no Ciclo 1 vs. $\leq 1\%$ nos Ciclos 2–6, respectivamente). A incidência de descontinuações de fármaco de estudo devido a neutropenia ou neutropenia febril foi $\leq 1\%$ em ambos os braços.

[00174] A taxa de infecções (determinada pelo termo da classe de órgãos do sistema primário MedDRA de 'Infecções e infestações') foi de 55% (361/662) no braço A+AVD e 50% (331/659) no braço ABVD; as taxas de infecção de Grau ≥ 3 foram de 18% (116/662) e 10% (66/659), respectivamente. A discussão com o Comitê Independente de Monitoramento de Dados (após 76% de conclusão de inscrição) levou à recomendação de profilaxia primária de fator estimulador de colônia de granulócito (G-CSF) para pacientes recém-randomizados recebendo A+AVD com base em incidência mais alta de neutropenia febril. No braço A+AVD, dentre todos os pacientes que receberam profilaxia primária de G-CSF (definida como uso de G-CSF no dia 5 do tratamento de estudo; $n=83$), houve uma incidência reduzida de neutropenia febril (de 21% [119/579] para 11% [9/83]) e ocorrência de infecções e infestações Grau ≥ 3 (de 18% [107/579] para 11% [9/83]).

[00175] Neuropatia periférica (determinada por uma consulta MedDRA padronizada especificada por protocolo [SMQ]; Figura 11) ocorreu em 67% (442/662) dos pacientes que receberam A+AVD e 43% (286/659) que receberam ABVD: Grau ≥ 3 em 11% (70/662) de pacientes no braço A+AVD (Grau 4 em 1 paciente) versus 2% (11/659) dos pacientes no braço ABVD e levando a descontinuações de fármaco de estudo em 10% (44/442) versus 4% (11/286), respectivamente. Dois terços de pacientes (295/442) experimentando neuropatia perifé-

rica no braço A+AVD tiveram resolução ou melhoria (em ≥ 1 grau) de eventos de neuropatia periférica no último acompanhamento; 92% de eventos de neuropatia periférica em andamento no último acompanhamento eram de Grau 1 (64%) ou 2 (29%) no braço A+AVD. A toxicidade pulmonar, conforme definida em eventos de Doença Pulmonar Intersticial (SMQ), foi relatada em 12/662 (2%) pacientes no braço A+AVD versus 44/659 (7%) no braço ABVD; eventos de Grau ≥ 3 foram relatados em 5/662 [$<1\%$] versus 21/659 [3%] pacientes, respectivamente.

[00176] Houve nove mortes em estudo no braço A+AVD e 13 no braço ABVD. No braço A+AVD, 7/9 mortes foram associadas a neutropenia (todas ocorreram em pacientes que não tinham recebido profilaxia primária de G-CSF antes do início da neutropenia) e 2 foram devidas a infarto do miocárdio. Das 13 mortes em estudo no braço da ABVD, 11 foram devidas ou associadas a toxicidade relativa pulmonar, uma foi devida a pneumonia/parada cardíaca e 1 causa foi desconhecida.

[00177] O experimento ECHELON-1 de fase 3 randomizado, internacional, grande em pacientes recém-diagnosticados com linfoma de Hodgkin clássico de estágio III/IV mostrou uma melhora estatisticamente significativa e clinicamente significativa em PFS modificada com brentuximabe vedotina mais AVD em comparação com o padrão de tratamento, ABVD, correspondente a uma redução de 23% na falha do tratamento quimioterápico primário, conforme medido pelo IRF e uma redução de 28% conforme medida pelos investigadores do experimento. A+AVD é o primeiro regime no linfoma de Hodgkin de linha de frente a mostrar resultados superiores quando comparado a ABVD, embora eliminando exposição à bleomicina.

[00178] O objetivo da quimioterapia de linha de frente para linfoma de Hodgkin é curar pacientes sem a necessidade de terapia adicional.

Como a doença residual metabolicamente detectável prediz de forma confiável a progressão iminente, é prática aceita iniciar quimioterapia/radioterapia subsequente com base em uma emissão de pósitrons (PET scan) positiva no final do tratamento de linha de frente.²¹⁻²³ Neste cenário, o ponto extremo convencional da PFS não avalia com precisão a intenção curativa da quimioterapia de linha de frente. Assim, no ECHELON-1, o ponto extremo primário foi PFS 'modificada' que, além da progressão da doença ou morte, inclui evidência de não CR após conclusão da quimioterapia de linha de frente (com base nos resultados de PET por IRF), seguido de terapia anticâncer subsequente como um evento, assim avaliando com precisão o potencial curativo da quimioterapia de linha de frente.

[00179] Os resultados da análise de interim de OS, o ponto extremo secundário chave e todos os outros objetivos secundários de eficácia tenderam a favor do A+AVD, apoiando ainda mais a conclusão de que A+AVD é um tratamento de linha de frente mais eficaz para linfoma de Hodgkin avançado do que ABVD. Além disso, o benefício de A+AVD foi observado consistentemente na maioria dos subgrupos pré-especificados, incluindo pacientes com envolvimento de >1 local extranodal e IPS 4-7. A taxa de positividade de PET2 no ECHELON-1 foi baixa e houve uma proporção mais alta de pacientes negativos para PET2 no braço A+AVD em comparação com o braço ABVD.

[00180] Os eventos adversos foram consistentes com os componentes de regime individuais. A natureza da toxicidade pulmonar da bleomicina, que resultou na maioria das mortes em estudo no braço ABVD, é imprevisível, e a única abordagem conhecida para mitigar o risco de eventos pulmonares adversos é descontinuar a bleomicina. Na abordagem adaptada à resposta adotada pelo estudo RATHL, a omissão de bleomicina de ABVD após 2 ciclos e os achados negativos na PET de interim resultaram em uma incidência mais baixa de efeitos

tóxicos pulmonares do que com ABVD continuada sem eficácia significativamente mais baixa.⁸ ECHELON-1 demonstra que a adição de brentuximabe vedotina e a eliminação de bleomicina da terapia de linha de frente no regime A+AVD abaixa a incidência de toxicidade pulmonar, embora melhorando a eficácia em comparação com ABVD. Com A+AVD, não havia nenhum novo risco de segurança, embora a incidência de neutropenia febril tenha sido mais alta que o esperado e houvesse uma elevada incidência de infecções no braço A+AVD. A maioria das mortes em estudo estava associada a neutropenia febril; no entanto, profilaxia primária com G-CSF pareceu mitigar o risco aumentado de neutropenia febril e suas sequelas associadas no subgrupo de 83 pacientes que receberam profilaxia primária, resultando em taxas de neutropenia, neutropenia febril e infecção séria que eram semelhantes ao braço ABVD. Um terço a menos de pacientes tratados com A+AVD recebeu quimioterapia de resgate subsequente e quimioterapia de alta dose e transplante em comparação com aqueles tratados com ABVD e, portanto, eram menos propensos a experimentar as toxicidades associadas às terapias de resgate agressivas.

[00181] Os resultados do ECHELON-1 são particularmente importantes, considerando a oportunidade que A+AVD oferece para administrar tratamento potencialmente curativo com segurança a pacientes mais velhos, um grupo especial considerando sua incidência da doença (~20% de todos os casos), taxas mais baixas conhecidas de eficácia de tratamento e tipicamente taxas mais altas de toxicidade severa, especialmente toxicidade pulmonar associada à bleomicina.^{6,24,25} Também é importante considerar a carga vitalícia de efeitos adversos tardios e de longo prazo da quimioterapia de resgate, radioterapia e ASCT (incluindo infertilidade, toxicidades pulmonares e cardíacas e malignidades secundárias) ao escolher o tratamento de paciente de linha de frente.^{26,27} O ECHELON-1 verifica que brentuximabe vedotina

em combinação com AVD é mais eficaz que ABVD para o tratamento de linha de frente do linfoma clássico de Hodgkin de estágio avançado e tem um perfil de toxicidade gerenciável, estabelecendo A+AVD como um novo padrão de cuidado de linha de frente.

Exemplo 2

[00182] Em um acompanhamento do experimento ECHELON-1, um estudo adicional que investiga o impacto de profilaxia primária de G-CSF para pacientes de HL de estágio avançado, conforme estabelecido no Exemplo acima é empreendido. Os pacientes tratados têm pelo menos 18 anos de idade e são pacientes de HL naive em tratamento com doença de Estágio 3 ou 4 de Ann Arbor. Os sujeitos são confirmados histologicamente com HL clássica de acordo com a Classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) atual e exibem doença mensurável bidimensional conforme documentado por técnica radiográfica. Sujeitos são excluídos se qualquer dos seguintes critérios forem atendidos: HL predominante de linfócito nodular, histórico de outra malignidade dentro de 2 anos da primeira dose do estudo, fármaco ou qualquer evidência de doença residual de uma malignidade diagnosticada anteriormente; pacientes com câncer de pele não melanoma, câncer de próstata localizado ou carcinoma in situ de qualquer tipo não são excluídos se eles tiverem sofrido ressecção completa; quimioterapia imunossupressora anterior, radiação terapêutica ou qualquer imunoterapia dentro de 12 semanas da primeira dose de fármaco de estudo; doença cerebral/meningea ativa relacionada à malignidade subjacente; qualquer infecção viral, bacteriana ou fúngica Grau 3 ou superior ativa dentro de duas semanas da primeira dose de fármaco de estudo (Grau 3 definido pelos Critérios de Terminologia Comuns para Eventos Adversos do National Cancer Institute, NCI CTCAE Versão 4.03); terapia atual com outros agentes antineoplásicos ou investigacionais sistêmicos; doença pulmonar grau 3 ou superior, não relaciona-

da à malignidade subjacente; histórico de um evento vascular cerebral dentro de 6 meses da primeira dose de fármaco de estudo; insuficiência hepática de Child-Pugh B ou C; qualquer neuropatia sensorial ou motora periférica; pacientes que estão grávidas ou amamentando; outra condição séria que prejudicaria a capacidade do paciente de receber ou tolerar o tratamento e o acompanhamento planejados.

[00183] Aos pacientes é administrada terapia A+AVD em combinação com G-CSF, em que o G-CSF é administrado 24 a 36 horas após cada ciclo de terapia A+AVD (brentuximabe vedotina 1,2 mg/kg, doxorubicina 25 mg/m², vinblastina 6 mg/m², dacarbazina 375 mg/m²) por 6 ciclos de tratamento (12 doses, dias 1 e 15 de cada ciclo de 28 dias). Os pontos extremos primários avaliados incluem se a combinação de fármaco reduz o número de pacientes que experimentam o efeito colateral de neutropenia febril, eficácia e intensidade de dose em pacientes. Os pontos extremos secundários incluem análise de taxa de resposta refratária primária, taxa de resposta completa, sobrevivência livre de progressão, taxa de utilização de terapia anticâncer subsequente, intensidade de dose média e taxa de redução e atrasos de dose.

[00184] É predito que a administração de G-CSF seguindo o regime aqui descrito, por exemplo, administração profilática de G-CSF dada 24-36 horas após cada dose/administração de terapia de combinação de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco, reduzirá a incidência de neutropenia febril e ocorrência de infecções e infestações Grau ≥ 3 em pacientes de terapia A+AVD.

[00185] Numerosas modificações e variações da invenção, conforme estabelecida nos exemplos ilustrativos acima, são esperadas ocorrer aos versados na técnica. Consequentemente, apenas tais limitações como aparecem nas reivindicações anexas devem ser colocadas na invenção.

REFERÊNCIAS

1. Engert A. ABVD or BEACOPP for Advanced Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2016;34:1167-9.
2. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 1992;327:1478-84.
3. Carde P, Karrasch M, Fortpied C, et al. Eight Cycles of ABVD Versus Four Cycles of BEACOPPescalated Plus Four Cycles of BEACOPPbaseline in Stage III to IV, International Prognostic Score ≥ 3 , High-Risk Hodgkin Lymphoma: First Results of the Phase III EORTC 20012 Intergroup Trial. *J Clin Oncol* 2016;34:2028-36.
4. Gordon LI, Hong F, Fisher RI, et al. Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *J Clin Oncol* 2013;31:684-91.
5. Canellos GP, Duggan D, Johnson J, Niedzwiecki D. How important is bleomycin in the adriamycin + bleomycin + vinblastine + dacarbazine regimen? *J Clin Oncol* 2004;22:1532-3.
6. Martin WG, Ristow KM, Habermann TM, Colgan JP, Witzig TE, Ansell SM. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:7614-20.
7. Borchmann P, Goergen H, Kobe C, et al. Treatment Reduction in Patients with Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma and Negative Interim PET: Final Results of the International, Randomized Phase 3 Trial HD18 by the German Hodgkin Study Group. Presented at the 22nd Annual Meeting of the European Hematology Association, Madrid, Spain, June 22-25, 2017. *Haematologica* 2017;102:Abstract S150.

8. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2016;374:2419-29.

9. Borchmann P, Eichenauer DA, Pluetschow A, et al. Targeted Beacopp Variants in Patients with Newly Diagnosed Advanced Stage Classical Hodgkin Lymphoma: Final Analysis of a Randomized Phase II Study. Presented at the 57th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Orlando, FL, December 5-8, 2015. *Blood* 2015;126.

10. Schwab U, Stein H, Gerdes J, et al. Production of a monoclonal antibody specific for Hodgkin and Sternberg-Reed cells of Hodgkin's disease and a subset of normal lymphoid cells. *Nature* 1982;299:65-7.

11. ADCETRIS® (brentuximab vedotin) US Prescribing Information. Disponível em: http://www.seattlegenetics.com/application/files/9414/7621/9892/adcetris_USPI.pdf [Último acesso 10 de agosto de 2017].

12. ADCETRIS® (brentuximab vedotin) EU Summary of Product Characteristics. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002455/WC500135055.pdf [Último acesso em 10 de agosto, 2017].

13. Younes A, Connors JM, Park SI, et al. Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma: a phase 1, open-label, dose-escalation study. *Lancet Oncol* 2013;14:1348-56.

14. Connors JM, Ansell SM, Fanale M, Park SI, Younes A. Five-year follow-up of brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for advanced stage classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2017.

15. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for

advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 1998;339:1506-14.

16. Meignan M, Gallamini A, Haioun C, Polliack A. Report on the Second International Workshop on interim positron emission tomography in lymphoma held in Menton, France, 8-9 April 2010. *Leuk Lymphoma* 2010;51:2171-80.

17. Fauci AS, Braunwauld E, Kasper DL, et al. Ann Arbor Staging System for Hodgkin's Disease. *Harrison's Manual of Medicine*. 17th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2009.

18. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011;117:5019-32.

19. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-55.

20. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579-86.

21. Barnes JA, LaCasce AS, Zukotynski K, et al. End-of-treatment but not interim emissão de pósitrons (PET scan) predicts outcome in nonbulky limited-stage Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2011;22:910-5.

22. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2012;379:1791-9.

23. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. Can positron emission tomography with [(18)F]-fluorodeoxyglucose after first-line treatment distinguish Hodgkin's disease patients who need additional

therapy from others in whom additional therapy would mean avoidable toxicity? Br J Haematol 2001;115:272-8.

24. Engert A, Ballova V, Haverkamp H, et al. Hodgkin's lymphoma in elderly patients: a comprehensive retrospective analysis from the German Hodgkin's Study Group. J Clin Oncol 2005;23:5052-60.

25. Shenoy P, Maggioncalda A, Malik N, Flowers CR. Incidence patterns and outcomes for Hodgkin lymphoma patients in the United States. Adv Hematol 2011;2011:725219.

26. Matasar MJ, Ford JS, Riedel ER, Salz T, Oeffinger KC, Straus DJ. Late morbidity and mortality in patients with Hodgkin's lymphoma treated during adulthood. J Natl Cancer Inst 2015;107.

27. Ng AK, van Leeuwen FE. Hodgkin lymphoma: Late effects of treatment and guidelines for surveillance. Semin Hematol 2016;53:209-15.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para tratar um sujeito que exibiu neuropatia periférica Grau 2 ou superior após iniciar tratamento com terapia de conjugado anticorpo anti-CD30 fármaco a uma dose de 1,2 mg/kg ou mais, compreendendo administrar terapia de conjugado anticorpo anti-CD30 fármaco a uma dose de 0,9 mg/kg.

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

3. Método, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o sujeito exibiu neuropatia periférica Grau 2 ou 3 após começar terapia de conjugado anticorpo anti-CD30 fármaco a uma dose de 1,8 mg/kg.

4. Método, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o sujeito exibiu neuropatia periférica Grau 2 ou 3 após começar terapia de conjugado anticorpo anti-CD30 fármaco a uma dose de 1,2 mg/kg, opcionalmente em combinação com uma quimioterapia consistindo essencialmente em doxorrubicina, vinblastina e dacarbazina (AVD).

5. Método, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que a dose do conjugado anticorpo anti-CD30 fármaco é aumentada para 1,8 mg/kg ou 1,2 mg/kg após a neuropatia periférica Grau 2 ou Grau 3 melhorar para Grau 1 ou menos, em que se a dose for aumentada para 1,2 mg/kg, a administração está opcionalmente em combinação com uma quimioterapia consistindo essencialmente em doxorrubicina, vinblastina e dacarbazina (AVD).

6. Método, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o conjugado anticorpo anti-CD30 fármaco é administrado a 1,2 mg/kg, compreendendo ainda administrar ao sujeito uma quimioterapia consistindo essencialmente em doxorrubicina, vinblastina e dacarbazina (AVD) como uma terapia de combinação.

7. Método, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que a terapia de combinação é administrada a cada duas semanas.

8. Método, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que a terapia de combinação é administrada nos dias 1 e 15 de um ciclo de 28 dias.

9. Método, de acordo com a reivindicação 7 ou 8, caracterizado pelo fato de que a terapia de combinação é administrada por não mais que seis ciclos.

10. Método, de acordo com a reivindicação 7 ou 8, caracterizado pelo fato de que a terapia de combinação é administrada por quatro a seis ciclos.

11. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que a terapia é administrada até uma tomografia por emissão de pósitrons (PET scan) determinar que não há nenhum tumor ou nenhuma progressão de tumor.

12. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que o tratamento reduz parestesia, hipoestesia, polineuropatia, fraqueza muscular e polineuropatia desmielinizante.

13. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que a neuropatia é neuropatia motora periférica ou neuropatia sensorial periférica.

14. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que a dose de conjugado anti-

corpo anti-CD30 fármaco é retardada em uma semana se aparecer neuropatia periférica e a terapia é continuada quando a neuropatia é resolvida ou determinada ser Grau 1 ou menos.

15. Método para tratar um câncer hematológico em um sujeito, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma terapia compreendendo um conjugado anticorpo anti-CD30 fármaco e administrar profilaticamente um fator estimulador de granulopoiese, em que o fator estimulador de granulopoiese é administrado começando com o ciclo 1 da administração de conjugado anticorpo anti-CD30 fármaco.

16. Método, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o fator estimulador de granulopoiese é administrado de 1 dia a 7 dias após o início do ciclo 1 da administração de conjugado anticorpo anti-CD30 fármaco.

17. Método, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o fator estimulador de granulopoiese é administrado de 2 dia a 5 dias após o início do ciclo 1 da administração de conjugado anticorpo anti-CD30 fármaco.

18. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 17, caracterizado pelo fato de que o fator estimulador de granulopoiese é administrado de 1 dia a 7 dias após uma segunda ou subsequente administração de conjugado anticorpo anti-CD30 fármaco.

19. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 17, caracterizado pelo fato de que o fator estimulador de granulopoiese é administrado de 2 dias a 5 dias após uma segunda ou subsequente administração de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco.

20. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 19, caracterizado pelo fato de que o fator estimulador de

granulopoiese é administrado cerca de 24 horas a cerca de 36 horas após cada administração de conjugado anticorpo anti-CD30 fármaco.

21. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 20, caracterizado pelo fato de que o fator estimulador de granulopoiese é administrado 24 horas a 36 horas após cada administração de conjugado anticorpo anti-CD30 fármaco.

22. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 21, caracterizado pelo fato de que o fator estimulador de granulopoiese é administrado a um sujeito que não recebeu terapia de conjugado anticorpo anti-CD30 fármaco anteriormente.

23. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 22, caracterizado pelo fato de que o sujeito não experimentou neutropenia grau 3-4 emergente de tratamento após administração de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco.

24. Método para reduzir a incidência de neutropenia em um sujeito recebendo tratamento com uma terapia compreendendo um conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao sujeito um fator estimulador de granulopoiese, em que o fator estimulador de granulopoiese é administrado começando com ciclo 1 da administração de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco.

25. Método, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que a neutropenia é neutropenia febril e o sujeito tem 60 anos de idade ou mais velho.

26. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 25, caracterizado pelo fato de que o fator estimulador de granulopoiese é um fator estimulador de colônia de granulócito (GCSF).

27. Método, de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que o GCSF é um GCSF de ação prolongada ou um GCSF de ação não prolongada.

28. Método, de acordo com a reivindicação 26 ou 27, caracterizado pelo fato de que o GCSF é GCSF de ação prolongada e é administrado 1 dia ou 2 dias após começar o ciclo 1 da administração do conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco.

29. Método, de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que o G-CSF é administrado cerca de 24 horas a cerca de 36 horas após cada administração do conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco.

30. Método, de acordo com a reivindicação 28 ou 29, caracterizado pelo fato de que o G-CSF é administrado 24 horas a 36 horas após cada administração do conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco.

31. Método, de acordo com a reivindicação 26 ou 27, 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 do ciclo 1 da administração do conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco.

32. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 31, caracterizado pelo fato de que o conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco é administrado a cada 3 semanas.

33. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 31, caracterizado pelo fato de que o conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco é administrado a cada 2 semanas.

34. Método, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que o conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco é administrado no dia 1 e no dia 15 de um ciclo de 28 dias.

35. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 34, caracterizado pelo fato de que o conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco é administrado por não mais que seis ciclos.

36. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 35, caracterizado pelo fato de que o conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco é administrado por quatro a seis ciclos.

37. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 36, caracterizado pelo fato de que compreende ainda administrar uma quimioterapia consistindo essencialmente em doxorrubicina, vinblastina e dacarbazina (AVD) como uma terapia de combinação.

38. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 37, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-CD30 do conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco compreende

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

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

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

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

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

40. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 39, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-CD30 do

conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco é um anticorpo anti-CD30 monoclonal.

41. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 39, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-CD30 do conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco é um anticorpo AC10 quimérico.

42. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 41, caracterizado pelo fato de que o conjugado de anticorpo fármaco compreende monometil-auristatina E e um ligante clivável de protease.

43. Método, de acordo com a reivindicação 42, caracterizado pelo fato de que o ligante clivável de protease compreende um espaçador tiolreativo e um dipeptídeo.

44. Método, de acordo com a reivindicação 42 ou 43, caracterizado pelo fato de que o ligante clivável de protease consiste em um espaçador maleimidocaproila tiolreativo, um dipeptídeo valina-citrulina e um espaçador p-amino-benziloxicarbonil.

45. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 44, caracterizado pelo fato de que o conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco é brentuximabe vedotina.

46. Método, de acordo com a reivindicação 45, caracterizado pelo fato de que o conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco é brentuximabe vedotina e é administrado a 1,2 mg/kg, doxorubicina é administrada a 25 mg/m², vinblastina é administrada a 6 mg/m² e dacarbazina é administrada a 375 mg/m².

47. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 46, 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.

48. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 47, caracterizado pelo fato de que o fator estimulador de granulopoiese é administrado a um sujeito que não recebeu terapia de conjugado anticorpo anti-CD30 fármaco anteriormente.

49. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 48, caracterizado pelo fato de que o sujeito não experimentou neutropenia grau 3-4 emergente de tratamento após administração de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco.

50. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 49, caracterizado pelo fato de que o fator estimulador de granulopoiese é dado intravenosamente ou subcutaneamente.

51. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 50, caracterizado pelo fato de que o fator estimulador de granulopoiese é dado numa dose única ou em doses múltiplas.

52. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 51, caracterizado pelo fato de que o sujeito tem um câncer hematológico.

53. Método, de acordo com a reivindicação 52, caracterizado pelo câncer hematológico selecionado do grupo que consiste em Linfoma de Hodgkin clássico, Linfoma não-Hodgkin, Linfoma de célula T cutâneo (CTCL) e linfoma de célula grande anaplásico (ALCL).

54. Método, de acordo com a reivindicação 53, caracterizado pelo fato de que o câncer hematológico é Linfoma de Hodgkin clássico.

55. Método, de acordo com a reivindicação 53, caracterizado pelo fato de que o câncer hematológico é um Linfoma de Hodgkin clássico de estágio III ou IV.

56. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 53 a 55, caracterizado pelo fato de que o câncer hematológico do sujeito não foi tratado.

57. Método para diminuir a incidência de infecção em um sujeito recebendo uma terapia compreendendo um conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao sujeito um fator estimulador de granulopoiese em uma quantidade eficaz para reduzir infecções, em que o fator estimulador de granulopoiese é administrado começando com ciclo 1 da administração de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco.

58. Método, de acordo com a reivindicação 57, caracterizado pelo fato de que o fator estimulador de granulopoiese é administrado de 1 dia a 7 dias após o início do ciclo 1 da administração do conjugado anticorpo anti-CD30 fármaco.

59. Método, de acordo com a reivindicação 57, caracterizado pelo fato de que o fator estimulador de granulopoiese é administrado de 2 dia a 5 dias após o início do ciclo 1 da administração de conjugado anticorpo anti-CD30 fármaco.

60. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 57 a 59, caracterizado pelo fato de que o fator estimulador de granulopoiese é administrado de 1 dia a 7 dias após uma segunda ou subsequente administração de conjugado anticorpo anti-CD30 fármaco.

61. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 57 a 59, caracterizado pelo fato de que o fator estimulador de granulopoiese é administrado de 2 dias a 5 dias após uma segunda ou subsequente administração de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco.

62. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 57 a 61, caracterizado pelo fato de que o fator estimulador de granulopoiese é administrado cerca de 24 horas a cerca de 36 horas após cada administração de conjugado anticorpo anti-CD30 fármaco.

63. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 57 a 62, caracterizado pelo fato de que o fator estimulador de granulopoiese é administrado 24 horas a 36 horas após cada administração de conjugado anticorpo anti-CD30 fármaco.

64. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 57 a 63, caracterizado pelo fato de que o fator estimulador de granulopoiese é administrado a um sujeito que não recebeu terapia de conjugado anticorpo anti-CD30 fármaco anteriormente.

65. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 57 a 63, caracterizado pelo fato de que o sujeito não experimentou neutropenia grau 3-4 emergente de tratamento após administração de conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco.

66. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 57 a 65, caracterizado pelo fato de que o fator estimulador de granulopoiese é um fator estimulador de colônia de granulócito GCSF.

67. Método, de acordo com a reivindicação 66, caracterizado pelo fato de que o GCSF é um GCSF de ação prolongada ou um GCSF de ação não prolongada.

68. Método, de acordo com a reivindicação 66 ou 67, caracterizado pelo fato de que o GCSF é de ação prolongada e é administrado 1 dia ou 2 dias após começar o ciclo 1 da administração do conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco.

69. Método, de acordo com a reivindicação 68, caracterizado pelo fato de que o G-CSF é administrado cerca de 24 horas a cerca de 36 horas após cada administração do conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco.

70. Método, de acordo com a reivindicação 68 ou 69, caracterizado pelo fato de que o G-CSF é administrado 24 horas a 36 horas após cada administração do conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco.

71. Método, de acordo com a reivindicação 66 ou 67, 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 do ciclo 1 da administração do conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco.

72. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 57 a 71, caracterizado pelo fato de que o conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco é administrado a cada 3 semanas.

73. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 57 a 71, caracterizado pelo fato de que o conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco é administrado a cada 2 semanas.

74. Método, de acordo com a reivindicação 73, caracterizado pelo fato de que o conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco é administrado no dia 1 e no dia 15 de um ciclo de 28 dias.

75. Método, de acordo com a reivindicação 73 ou 74, caracterizado pelo fato de que o conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco é administrado por não mais que seis ciclos.

76. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 73 a 75, caracterizado pelo fato de que o conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco é administrado por quatro a seis ciclos.

77. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 73 a 76, caracterizado pelo fato de que compreende ainda administrar uma quimioterapia consistindo essencialmente em doxorrubicina, vinblastina e dacarbazina (AVD) como uma terapia de combinação.

78. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 57 a 77, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-CD30 do conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco compreende

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

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

79. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 57 a 78, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-CD30 do conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco compreende

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

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

80. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 57 a 79, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-CD30 do conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco é um anticorpo anti-CD30 monoclonal.

81. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 57 a 79, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-CD30 do conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco é um anticorpo AC10 químico.

82. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 57 a 81, caracterizado pelo fato de que o conjugado de anticorpo fármaco compreende monometil-auristatina E e um ligante clivável de protease.

83. Método, de acordo com a reivindicação 82, caracterizado pelo fato de que o ligante clivável de protease compreende um espaçador tiolreativo e um dipeptídeo.

84. Método, de acordo com a reivindicação 82 ou 83, caracterizado pelo fato de que o ligante clivável de protease consiste em um espaçador maleimidocaproila tiolreativo, um dipeptídeo valina-citrulina e um espaçador p-amino-benziloxicarbonila.

85. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 57 a 84, caracterizado pelo fato de que o conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco é brentuximabe vedotina.

86. Método, de acordo com a reivindicação 85, caracterizado pelo fato de que o conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco é brentuximabe vedotina e é administrado a 1,2 mg/kg, doxorrubicina é administrada a 25 mg/m², vinblastina é administrada a 6 mg/m² e dacarbazina é administrada a 375 mg/m².

87. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 57 a 86, 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.

88. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 57 a 87, caracterizado pelo fato de que o fator estimulador de granulopoiese é dado intravenosamente ou subcutaneamente.

89. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 57 a 88, caracterizado pelo fato de que o fator estimulador de granulopoiese é dado numa dose única ou em doses múltiplas.

90. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 89, caracterizado pelo fato de que o sujeito tem um câncer hematológico.

91. Método, de acordo com a reivindicação 90, caracterizado pelo fato de que o câncer hematológico é selecionado do grupo que consiste em Linfoma de Hodgkin clássico, Linfoma não-Hodgkin, Linfoma de célula T cutâneo (CTCL) e linfoma de célula grande anaplásico (ALCL).

92. Método, de acordo com a reivindicação 91, caracterizado pelo fato de que o câncer hematológico é Linfoma de Hodgkin clássico.

93. Método, de acordo com a reivindicação 92, caracterizado pelo fato de que o câncer hematológico é um Linfoma de Hodgkin clássico de estágio III ou IV.

94. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 90 a 93, caracterizado pelo fato de que o câncer hematológico do sujeito não foi tratado.

95. Método, de acordo com a reivindicação 91, caracterizado pelo fato de que o linfoma de célula grande anaplásico (ALCL) é um linfoma de célula grande anaplásico sistêmico (sALCL).

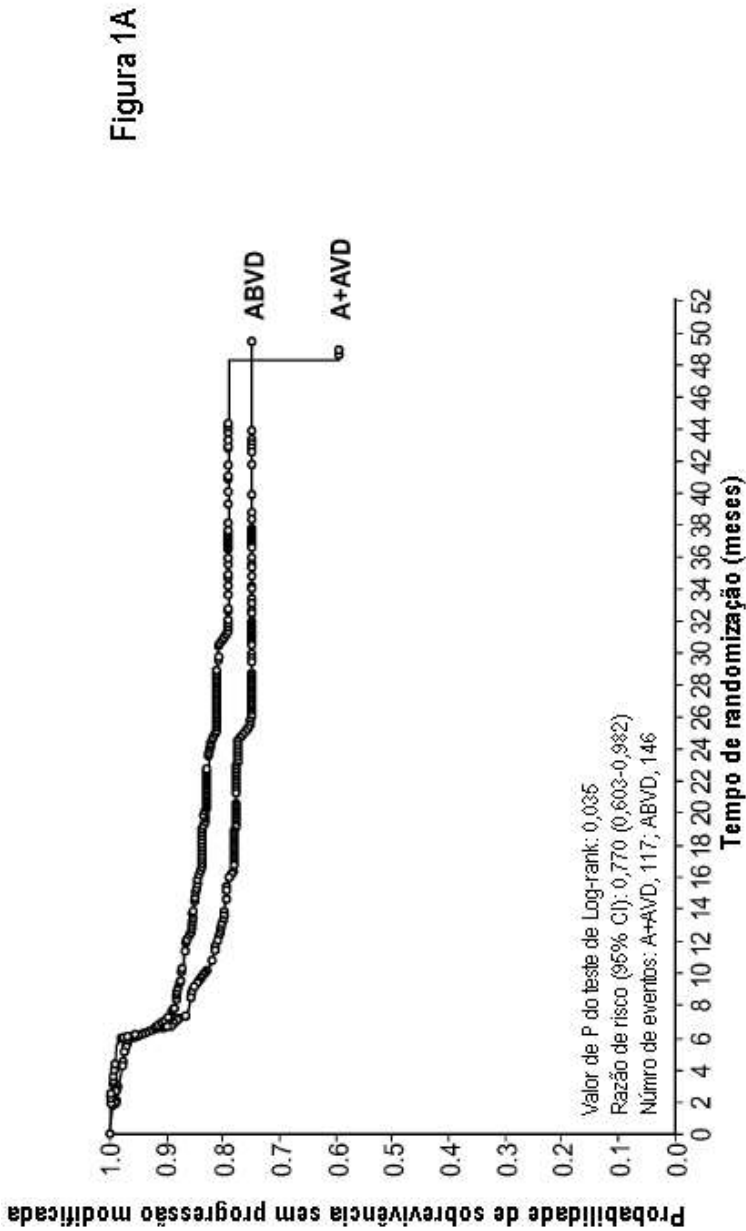
96. Método, de acordo com a reivindicação 91, caracterizado pelo fato de que o linfoma de célula T cutâneo (CTCL) é uma micose fungoide (MF).

97. Método, de acordo com a reivindicação 96, caracterizado pelo fato de que a micose fungoide (MF) é uma micose fungoide (MF) CD30 positiva.

98. Método, de acordo com a reivindicação 91, caracterizado pelo fato de que o linfoma de célula T cutâneo (CTCL) é um linfoma de célula grande cutâneo anaplásico primário (pcALCL).

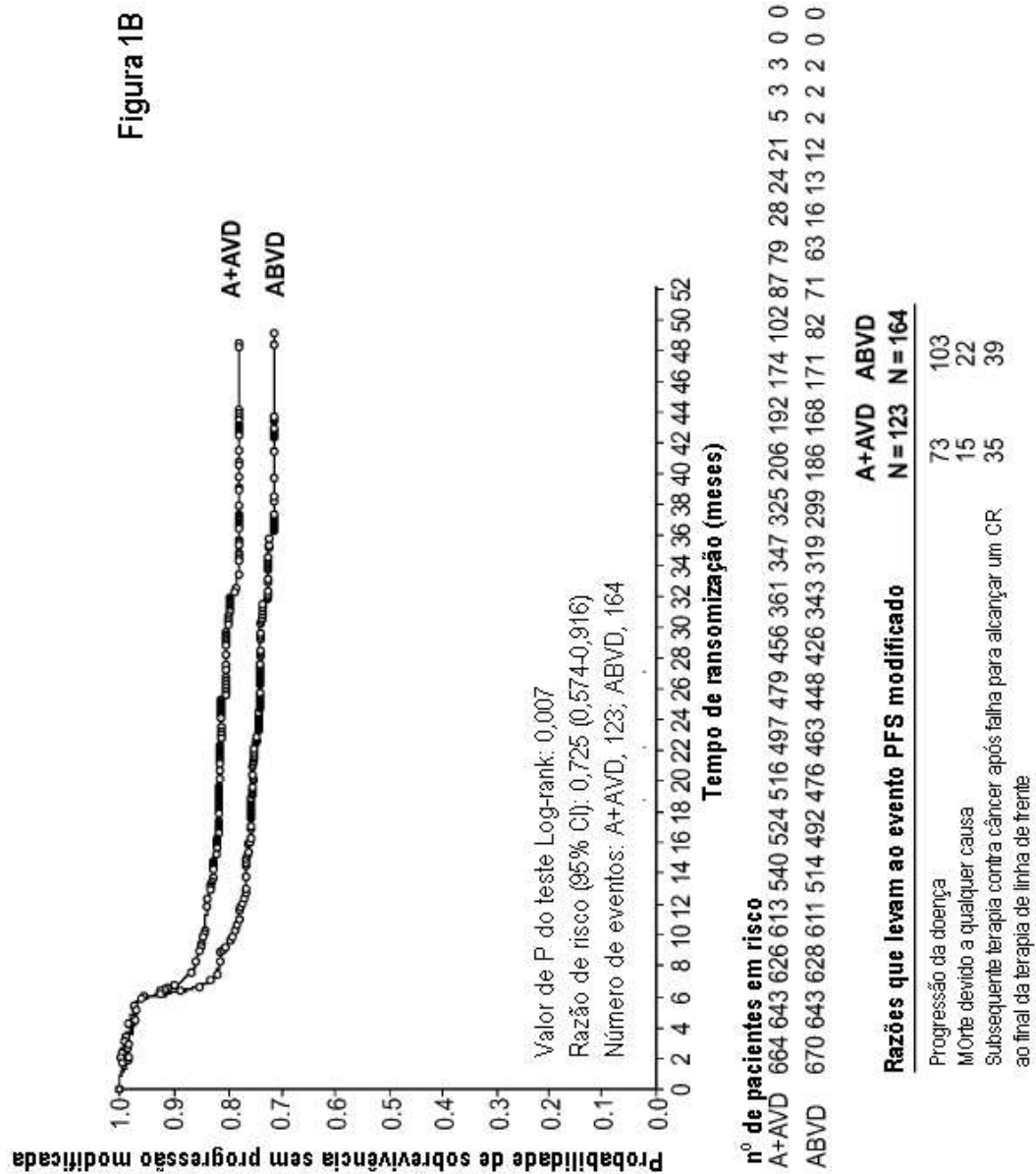
99. Método, de acordo com a reivindicação 98, caracterizado pelo fato de que o sujeito recebeu terapia sistêmica prévia.

100. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 99, caracterizado pelo fato de que o sujeito é um paciente adulto.



nº de pacientes de risco	
A+AVD	664 640 623 606 544 530 516 496 474 447 350 334 311 200 187 174 99 85 77 27 24 21 6 4 4 0 0
ABVD	670 644 626 613 522 496 476 459 439 415 328 308 294 179 168 153 78 68 62 16 13 12 1 1 1 0 0

Razões que levam ao evento de PFS modificado	A+AVD N = 117	ABVD N = 146
Progressão da doença	90	102
Morte devido a qualquer causa	18	22
Subsequente terapia contra o câncer após a falha para alcançar um	9	22
CR ao final da terapia de linha de frente		



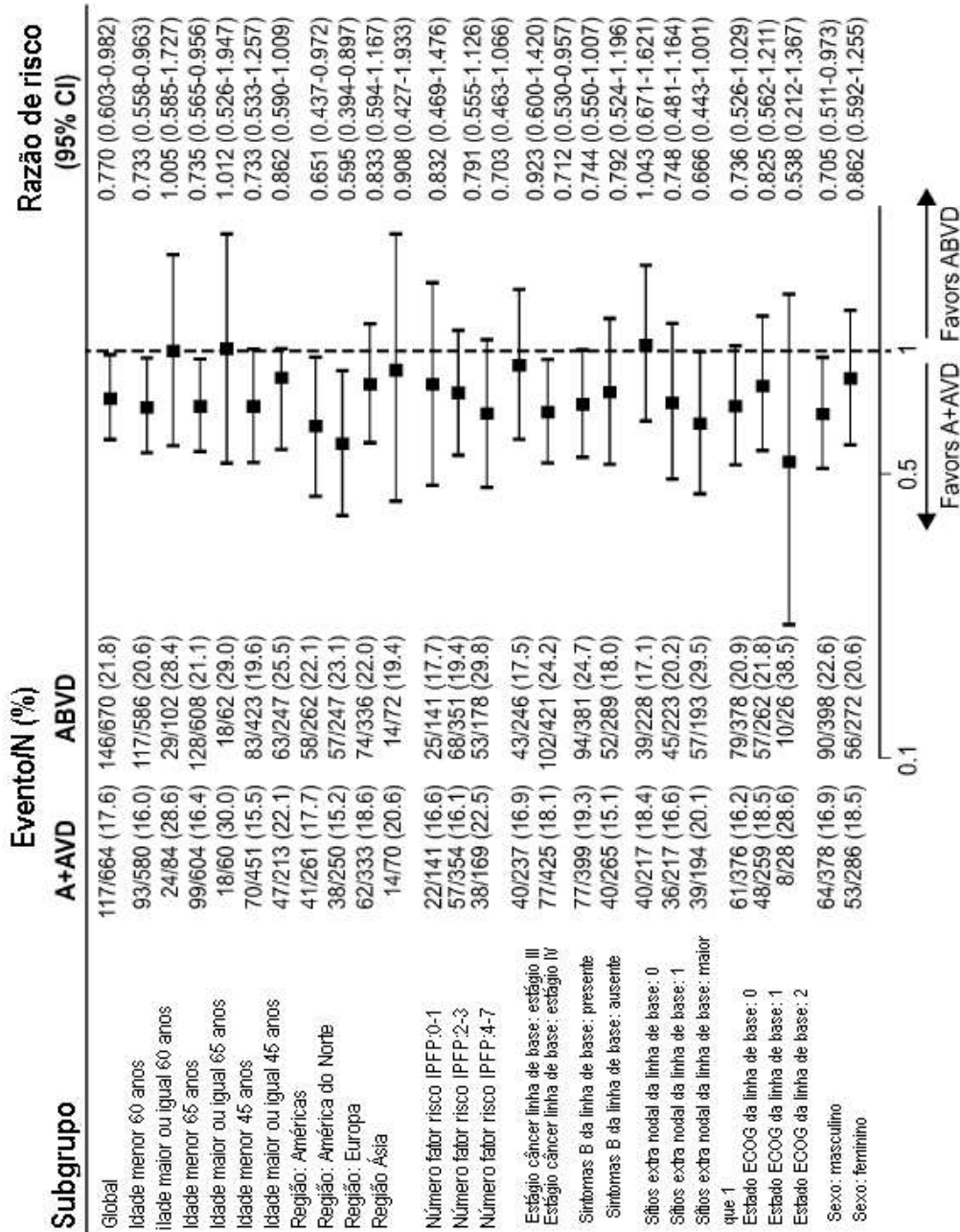


Figura 1C

FIGURA 2**TABELA 1. DEMOGRAFIA DE PACIENTE DE LINHA DE BASE E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS (POPULAÇÃO VISADA PARA TRATAMENTO)**

CARACTERÍSTICAS	A+AVD N=664	ABVD N=670	TOTAL N=1.334
GÊNERO – N°. (%)			
MACHO	378 (57)	398 (59)	776 (58)
FÊMEA	286 (43)	272 (41)	558 (42)
IDADE MEDIANA (FAIXA) – ANOS	35,0 (18-82)	37,0 (18-83)	336,0 (18-83)
CATEGORIAS DE IDADE (ANOS) – N°. (%)			
<45	451 (68)	423 (63)	874 (66)
45-59	129 (19)	145 (22)	274 (21)
60-64	23 (4)	40 (6)	64 (5)
≥65	60 (9)	62 (9)	122 (9)
RAÇA – N°. (%)			
BRANCA	560 (84)	554 (83)	1.114 (84)
ASIÁTICA	56 (8)	57 (9)	113 (8)
NEGRA OU AFRO AMERICANA	20 (3)	25 (4)	43 (3)
OUTROS	18 (3)	17 (3)	35 (3)
NÃO REPORTADO	10 (2)	17 (3)	27 (2)
REGIÃO – N°. (%)			
AMÉRICAS	261 (39)	262 (39)	523 (39)
EUROPA	333 (50)	336 (50)	669 (50)
ÁSIA	70 (11)	72 (11)	142 (11)
ESTÁGIO ANN ARBOR NO DIAGNÓSTICO INICIAL – N°. (%)			
ESTÁGIO I	0	0	0
ESTÁGIO II*	1 (<1)	0	1 (<1)
ESTÁGIO III	237 (36)	246 (37)	483 (36)
ESTÁGIO IV	425 (64)	421 (63)	846 (64)
NÃO APLICÁVEL/DESCONHECIDO/AUSENTE	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
IPS – N°. (%)			
0-1	141 (21)	141 (21)	282 (21)
2-3	354 (53)	351 (52)	705 (53)
4-7	169 (25)	178 (27)	347 (26)
ESTADO DE DESEMPENHO DE ECOG – NO. (%)			
0	376 (57)	378 (57)	754 (57)
1	259 (39)	262 (39)	521 (39)
2	28 (4)	26 (4)	54 (4)
3 OU 4	0	0	0
NÃO FEITO/AUSENTE	1 (<1)	4 (<1)	5 (<1)
ENVOLVIMENTO DA MEDULA ÓSSEA NO DIAGNÓSTICO OU ENTRADA DO ESTUDO – N°. (%)			
SIM	147 (22)	151 (23)	298 (22)
NÃO	502 (76)	509 (76)	1.011 (76)
DESCONHECIDO/AUSENTE	15 (2)	10 (1)	25 (2)
ENVOLVIMENTO EXTRANODAL NO DIAGNÓSTICO – N°. (%)			
SIM	411 (62)	416 (62)	827 (62)
1 SÍTIO EXTRANODAL	217 (33)	223 (33)	440 (33)
>1 SÍTIOS EXTRANODAIS	194 (29)	193 (29)	387 (29)
NÃO	217 (33)	228 (34)	445 (33)
DESCONHECIDO/AUSENTE	36 (5)	26 (4)	62 (5)
PACIENTES COM QUALQUER SINTOMA B – N°. (%)	339 (60)	381 (57)	789 (58)

*PACIENTES NESSA CATEGORIA TÊM VIOLAÇÃO DE PROTOCOLO PRINCIPAL.

A+AVD, BRENTUXIMABE VEDOTINA MAIS DOXORUBICINA, VIMBLASTINA, DACARBAZINA; ABVD, DOXORUBICINA, BLEOMICINA, VIMBLASTINA, DACARBAZINA; ECOG, GRUPO DE ONCOLOGIA DA COOPERATIVA DO LESTE; IPS, CLASSIFICAÇÃO DE PROGNÓSTICO INTENCIONAL.

FIGURA 3

TABELA 2. SUMÁRIO DE TERAPIA SUBSEQUENTE E CLASSIFICAÇÕES DE DEUVILLE DE FINAL DE TRATAMENTO PARA EVENTOS NOTADOS EM SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE PROGRESSÃO MODIFICADA POR INSTALAÇÃO DE REVISÃO INDEPENDENTE COM EVENTOS NOTADOS POR INVESTIGADORES DE EXPERIMENTO (POPULAÇÃO VISADA PARA TRATAMENTO)

	A+AVD N = 664	ABVD N = 670	TOTAL N = 1.334
PACIENTES COM EVENTOS DE PFS MODIFICADO POR IRF – GERAL, N°. (%)	117 (100)	146 (100)	263 (100)
PROGRESSÃO	90 (77)	102 (70)	192 (73)
MORTE	18 (15)	22 (15)	40 (15)
POSITIVO PARA PET E TRATAMENTO SUBSEQUENTE	9 (8)	22 (15)	31 (12)
QUIMIOTERAPIA* DE SALVAMENTO	7/9 (78)	15/22 (68)	22/31 (71)
CRITÉRIOS ATENDIDOS PARA:			
EVENTO DE PFS OU EVENTO MODIFICADO POR INVESTIGADOR	7 (100)	15 (100)	22 (100)
EVENTO DE PFS POR INVESTIGADOR	7/7 (100)	13/15 (87)	20/22 (91)
EVENTO DE PFS POR IRF	2/7 (29)	3/15 (20)	5/22 (23)
CLASSIFICAÇÕES DE DEUVILLE DE FINAL DE TRATAMENTO			
1	0	0	0
2	0	0	0
3	0	2/15 (13)	2/22 (9)
4	3/7 (43)	4/15 (60)	7/22 (32)
5	4/7 (57)	9/15 (60)	13/22 (59)
RADIAÇÃO	2/9 (22)	7/22 (32)	9/31 (29)
CRITÉRIOS ATENDIDOS PARA:			
EVENTO DE PFS OU EVENTO MODIFICADO POR INVESTIGADOR	2/2 (100)	7/7 (100)	9/9 (100)
EVENTO DE PFS POR INVESTIGADOR	0	1/7 (14)	1/9 (11)
EVENTO DE PFS POR IRF	0	1/7 (14)	1/9 (11)
CLASSIFICAÇÕES DE DEUVILLE DE FINAL DE TRATAMENTO			
1	0	0	0
2	0	0	0
3	2/2 (100)	3/7 (43)	5/9 (56)
4	0	3/7 (43)	3/9 (33)
5	0	1/7 (14)	1/9 (11)

*QUIMIOTERAPIA DE SALVAMENTO INCLUI OS TERMOS 'QUIMIOTERAPIA' 'QUIMIOTERAPIA DE ALTA DOSE MAIS TRANSPLANTE', E 'IMUNOTERAPIA' EM GRUPO DE NOME DE MEDICAMENTO PADRONIZADO.

A+AVD, BRENTUXIMABE VEDOTINA MAIS DOXORUBICINA, VIMBLASTINA, DACARBAZINA; ABVD, DOXORUBICINA, BLEOMICINA, VIMBLASTINA, DACARBAZINA; IRF, INSTALAÇÃO DE REVISÃO INDEPENDENTE; PET, TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRON; PFS, LIVRE DE SOBREVIVÊNCIA PROGRESSÃO.

FIGURA 4

TABELA 3. SUMÁRIO DE RESPOSTA NA POPULAÇÃO VISADA PARA TRATAMENTO.

PACIENTES COM EVENTO – N°. (%)	A+AVD N = 664	ABVD N = 670	VALOR P	DIFERENÇA, % (EXATO 95% CI)
TAXA DE REMISSÃO COMPLETA NO FINAL DO REGIME RANDOMIZADO*	488 (73)	472 (70)	0,224	3,0 (-2,3-8,4)
TAXA DE REMISSÃO GERAL NO FINAL DO REGIME RANDOMIZADO†	569 (86)	553 (83)	0,116	3,2 (-2,2-8,6)
TAXA DE REMISSÃO GERAL NO FINAL DA TERAPIA DE LINHA DE FRENTE‡	488 (73)	474 (71)	0,273	2,7 (-2,6-8,1)
CLASSIFICAÇÃO DE DEUVILLE ≤ 3 APÓS TÉRMINO DA TERAPIA DE LINHA DE FRENTE	570 (86)	551 (82)	0,071	3,6 (-1,8-9,0)
CLASSIFICAÇÃO DE DEUVILLE ≤ 2 APÓS TÉRMINO DA TERAPIA DE LINHA DE FRENTE	563 (85)	537 (80)	0,025	4,6 (-0,8-10,0)
NEGATIVIDADE DE PET (DEUVILLE 1-3) NO CICLO 2	588 (89)	577 (86)	0,181	2,4 (-2,9-7,8)
SUMÁRIO DE CLASSIFICAÇÃO DE DEUVILLE NO CICLO 2				
1	435 (66)	414 (62)		
2	131 (20)	133 (20)		
3	22 (3)	30 (4)		
4	26 (4)	28 (4)		
5	21 (3)	30 (4)		

*DEFINIDO COMO A PROPORÇÃO DE PACIENTES QUE ALCANÇARAM REMISSÃO COMPLETA²⁰ NO FINAL DO TRATAMENTO COM REGIME RANDOMIZADO (A+AVD OU ABVD).

† DEFINIDO COMO A PROPORÇÃO DE PACIENTES QUE ALCANÇARAM REMISSÃO COMPLETA²⁰ NO FINAL DO TRATAMENTO COM REGIME RANDOMIZADO (A+AVD OU ABVD)

‡DEFINIDO COMO A PROPORÇÃO DE PACIENTES QUE ALCANÇARAM REMISSÃO COMPLETA APÓS TÉRMINO TANTO DE REGIME RANDOMIZADO (A+AVD OU ABVD) QUANTO DE TERAPIA DE LINHA DE FRENTE ALTERNADOS.

A+AVD, BRENTUXIMABE VEDOTINA MAIS DOXORUBICINA, VIMBLASTINA, DACARBAZINA; ABVD, DOXORUBICINA, BLEOMICINA, VIMBLASTINA, DACARBAZINA; CI, INTERVALO DE CONFIDÊNCIA; INDEPENDENTE; PET, TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRON.

FIGURA 5

TABELA 4. SUMÁRIO DE EVENTOS ADVERSOS NA POPULAÇÃO DE SEGURANÇA

SUMÁRIO DE SEGURANÇA – Nº. (%)			A+AVD	ABVD N = 659
QUALQUER EVENTO ADVERSO			653 (99)	646 (98)
EVENTO ADVERSO RELACIONADO A FÁRMACO			641 (97)	617 (94)
EVENTO ADVERSO GRAU ≥3			549 (83)	434 (66)
EVENTO ADVERSO DE GRAU ≥3 RELACIONADO A FÁRMACO			525 (79)	389 (59)
EVENTO ADVERSO GRAVE			284 (43)	178 (27)
EVENTO ADVERSO GRAVE RELACIONADO A FÁRMACO			240 (36)	125 (19)
EVENTOS ADVERSOS RESULTANDO EM INTERRUPÇÃO DE FÁRMACO OU DOSE			88 (13)	105 (16)
EVENTO ADVERSO RESULTANDO EM MODIFICAÇÃO DE DOSE			423 (64)	293 (44)
DOSE MANTIDA			44 (7)	32 (5)
DOSE INTERROMPIDA			22 (3)	33 (5)
DOSE REDUZIDA			191 (29)	65 (10)
DOSE ATRASADA			318 (48)	217 (33)
MORTES NO ESTUDO*			9 (1)	13 (2)
MORTES DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS A FÁRMACO			8 (1)	7 (1)
TAXA DE HOSPITALIZAÇÃO – POR IDADE DO PACIENTE (95% CL)			0,3363 (0,31-0,37)	0,2277 (0,20-0,25)
EVENTOS ADVERSOS COMUNS – Nº. –(%)	QUALQUER GRAU	GRAU ≥3	QUALQUER GRAU	GRAU ≥3
NEUTROPENIA	382 (58)	357 (54)	295 (45)	260 (39)
NÁUSEA	348 (53)	20 (3)	371 (56)	7 (1)
CONSTIPAÇÃO	279 (42)	11 (2)	241 (37)	4 (<1)
VÔMITO	216 (33)	23 (3)	183 (28)	9 (1)
FADIGA	211 (32)	19 (3)	211 (32)	7 (1)
NEUROPATIA SENSORIAL PERIFÉRICA	189 (29)	31 (5)	111 (17)	3 (<1)
DIARREIA	181 (27)	19 (3)	121 (18)	5 (<1)
PIREXIA	179 (27)	19 (3)	147 (22)	13 (2)
NEUROPATIA PERIFÉRICA	174 (26)	27 (4)	85 (13)	6 (>1)
CALVÍCIE	173 (26)	1 (<1)	146 (22)	0
PESO AUMENTADO	148 (22)	6 (<1)	40 (6)	1 (<1)
DOR ABDOMINAL	142 (21)	21 (3)	65 (10)	4 (<1+)
ANEMIA	140 (21)	54 (8)	67 (10)	25 (4)
ESTOMATITE	138 (21)	10 (2)	104 (16)	3 (<1)
NEUTROPENIA FEBRIL	182 (19)	182 (19)	52 (8)	52 (8)
DOR NOS OSSOS	126 (19)	6 (<1)	40 (6)	1 (<1)
INSÔNIA	126 (19)	4 (<1)	82 (12)	1 (<1)
APETITE DIMINUÍDO	118 (18)	5 (<1)	76 (12)	2 (<1)
TOSSE	97 (15)	0	123 (19)	0
DOR DE CABEÇA	95 (14)	2 (<1)	94 (14)	2 (<1)
ARTRALGIA	89 (13)	2 (<1)	78 (12)	0
CONTAGEM DE NEUTRÓFILO DIMINUÍDA	86 (13)	83 (13)	79 (12)	67 (10)
DISPEPSIA	84 (13)	1 (<1)	75 (11)	0
PARESTESIA	84 (13)	0	73 (11)	0
DOR LOMBAR	84 (13)	4 (<1)	49 (7)	0
DISPNEIA	82 (12)	9 (1)	124 (19)	11 (2)
MIALGIA	81 (12)	3 (<1)	71 (11)	3 (<1)
DOR NAS EXTREMIDADES	81 (12)	2 (<1)	67 (10)	1 (<1)
DOR OROFARINGEAL	72 (11)	5 (<1)	70 (11)	3 (<1)
INFECÇÃO DO TRATO RESPIRATÓRIO SUPERIOR	70 (11)	5 (<1)	70 (11)	3 (<1)
ALANINA AMINOTRANSFERASE AUMENTADA	68 (10)	22 (3)	26 (4)	1 (<1)

PROFILAXIA PRIMÁRIA COM G-CSF – Nº. (%)	NENHUMA PROFILAXIA PRIMÁRIA COM G-CSF (N = 579)	PROFILAXIA PRIMÁRIA COM G-CSF (N = 83)	NENHUMA PROFILAXIA PRIMÁRIA COM G-CSF (N = 616)	PROFILAXIA PRIMÁRIA COM G- CSF (N = 43)
NEUTROPENIA FEBRIL NO CICLO 1	61 (11)	1 (1)	24 (4)	2 (5)
NEUTROPENIA FEBRIL NO ESTUDO	119 (21)	9 (11)	49 (8)	3 (7)
NEUTROPENIA [†]	425 (73)	29 (35)	352 (57)	9 (21)
NEUTROPENIA GRAU ≥ 3 [†]	406 (70)	24 (29)	309 (50)	8 (19)
EVENTO ADVERSO GRAU ≥ 3 [†]	502 (87)	47 (57)	414 (67)	20 (47)
INFECÇÕES E INFESTAÇÕES (SOC)	322 (56)	39 (47)	312 (51)	19 (44)
INFECÇÕES E INFESTAÇÕES GRAU ≥ 3 (SOC)	107 (18)	9 (11)	63 (10)	3 (7)
EVENTO ADVERSO GRAVE	257 (44)	27 (33)	171 (28)	7 (16)
EVENTO ADVERSO GRAVE DE NEUTROPENIA FEBRIL, NEUTROPENIA, SEPSIA, SEPSIA NEUTROPÊNICA, PIREXIA OU INFECÇÕES E INFESTAÇÕES (SOC)	190 (33)	20 (24)	107 (17)	4 (9)
MORTES NO ESTUDO	8 (1)	1 (1)*	12 (2)	1 (2)

*DEFINIDO COMO MORTES QUE OCORREM DENTRO DE 30 DIAS DA ÚLTIMA DOSE DE TERAPIA DE LINHA DE FRENTE. †O PACIENTE NO BRAÇO A+AVD QUE TEVE PROFILAXIA PRIMÁRIA COM G-CSF RECEBEU G-CSF PARA TRATAMENTO DE NEUTROPENIA, QUE OCORREU ANTES DO DIA 5. A+AVD, BRENTUXIMABE VEDOTINA MAIS DOXORUBICINA, VIMBLASTINA, DACARBAZINA; ABVD, DOXORUBICINA, BLEOMICINA, VIMBLASTINA, DACARBAZINA, CL, INTERVALO DE CONFIDÊNCIA, FATOR DE ESTIMULAÇÃO DE COLÔNIA DE GRANULÓCITO; SOC, CLASSE DE ÓRGÃO DO SISTEMA.

FIGURA 5 CONTINUAÇÃO

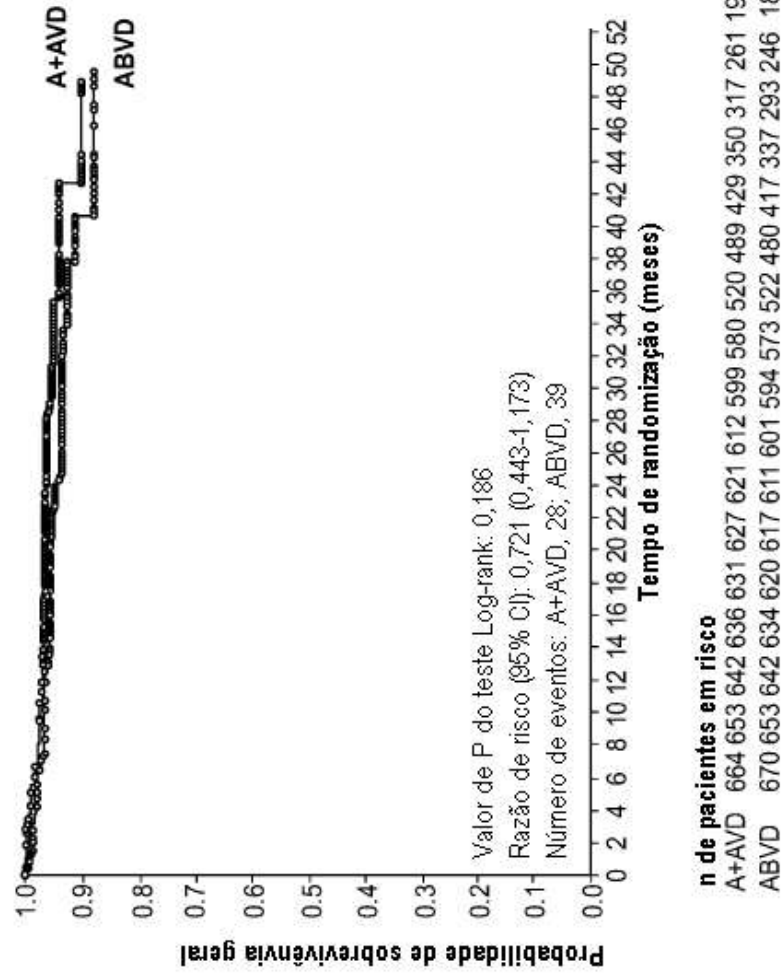


Figura 6

FIGURA 7
DETALHES DE MODIFICAÇÕES DE DOSE DE BRENTUXIMABE VEDOTINA

TOXICIDADE	GRAU \leq 2		GRAU \leq 3	
NÃO HEMATOLÓGICA (EXCLUINDO NEUROPATIA)	CONTINUAR NO MESMO NÍVEL DE DOSE		MANTER A DOSAGEM DE A+AVD ATÉ A TOXICIDADE TER RESOLVIDO PARA \leq GRAU 2 OU TER RETORNADO PARA A LINHA DE BASE*	
HEMATOLÓGICA	CONTINUAR NO MESMO NÍVEL DE DOSE		PARA NEUTROPENIA, GERENCIAR COM FATORES DE CRESCIMENTO (G-CSF OU GM-CSF) POR DIRETRIZES INSTITUCIONAIS. PARA TROMBOCITOPENIA, CONSIDERAR TRANSFUSÃO DE PLAQUETAS E/OU PROCEDER DE ACORDO COM DIRETRIZES INSTITUCIONAIS. PARA ANEMIA, GERENCIAR POR DIRETRIZES INSTITUCIONAIS.	
NEUROPATIA PERIFÉRICA	GRAU 1 CONTINUAR NO MESMO NÍVEL DE DOSE	GRAU 2 REDUZIR A DOSE PARA 0,9 MG/KG E RETOMAR O TRATAMENTO; SE JÁ A 0,9 MG/KG CONTINUAR A DOSAGEM NO MESMO NÍVEL	GRAU 3 MANTER BRENTUXIMABE VEDOTINA ATÉ A TOXICIDADE FICAR GRAU \leq 2, ENTÃO REDUZIR A DOSE PARA 0,9 MG/KG E RETOMAR O TRATAMENTO. SE JÁ A 0,9 MG/KG, CONSULTAR COM O RESPONSÁVEL (AVD PODE SER CONTINUADA OU RETIDA SIMULTANEAMENTE A CRITÉRIO DO MÉDICO)	GRAU 4 INTERROMPER BRENTUXIMABE VEDOTINA

*PACIENTES QUE DESENVOLVERAM ANORMALIDADES DE LABORATÓRIO GRAU 3 OU 4 CLINICAMENTE INSIGNIFICANTE PODEM CONTINUAR TRATAMENTO DO ESTUDO SEM INTERRUPÇÃO.

A+AVD, BRENTUXIMABE VEDOTINA MAIS DOXORUBICINA, VIMBLASTINA, DACARBAZINA; G-CSF, FATOR DE ESTIMULAÇÃO DE COLÔNIA DE GRANULÓCITO, GM-CSF, FATOR ESTIMULADOR DE COLÔNIA DE GRANULÓCITO-MACRÓFAGO.

FIGURA 8

SUMÁRIO DA PRIMEIRA QUIMIOTERAPIA SUBSEQUENTE PARA PACIENTES QUE NÃO CONSEGUIRAM ALCANÇAR UMA RESPOSTA COMPLETA NO TÉRMINO DA TERAPIA DE LINHA DE FRENTE.

PRIMEIRA QUIMIOTERAPIA SUBSEQUENTE – Nº. (%)	A+AVD N = 9	ABVD N = 22	TOTAL N = 31
GERAL	7 (78)	15 (68)	22 (71)
CISPLATINA + CITARABINA + DEXAMETASONA	3 (33)	3 (14)	6 (19)
CARBOPLATINA + ETOPSIDO + IFOSFAMIDA	2 (22)	2 (9)	4 (13)
CISPLATINA + CITARABINA + ETOPSIDO + METILPREDSONA	1 (11)	3 (14)	4 (13)
BRENTUXIMABE VEDOTINA	0	1 (15)	1 (3)
BRENTUXIMABE VEDOTINA + BENDAMUSTINA + ASCT	0	1 (15)	1 (3)
CARBOPLATINA + ETOPSIDO + IFOSFAMIDA + ASCT	1 (11)	0	1 (3)
CARBOPLATINA + ETOPSIDO + IFOSFAMIDA + + ASCT	0	1 (15)	1 (3)
CARBOPLATINA + ETOPSIDO + IFOSFAMIDA + ASCT	0	1 (15)	1 (3)
DEXAMETASONA + CISPLATINA + GEMCITABINA	0	1 (15)	1 (3)
DEXAMETASONA + CITARABINA + PROCARBAZINA	0	1 (15)	1 (3)
RITUXIMABE + BENDAMUSTINA	0	1 (15)	1 (3)

A+AVD, BRENTUXIMABE VEDOTINA MAIS DOXORUBICINA, VIMBLASTINA, DACARBAZINA; ABVD, DOXORUBICINA, BLEOMICINA, VIMBLASTINA, DACARBAZINA; ASCT, TRANSPLANTE DE CÉLULA TRONCO AUTÓLOGO, SCT, TRANSPLANTE DE CÉLULA TRONCO.

FIGURA 9

SUMÁRIO DE MOTIVOS PARA COMUTAR PARA QUIMIOTERAPIA ALTERNATIVA DURANTE TERAPIA DE LINHA DE FRENTE (POPULAÇÃO DE SEGURANÇA)

RAZÃO PARA COMUTAR PARA QUIMIOTERAPIA ALTERNATIVA – Nº. (%)	A+AVD N = 662	ABVD N = 659	TOTAL N= 1.321
EVENTO ADVERSO	12 (8)	1 (11)	13 (54)
AValiação de CLASSIFICAÇÃO DE DEAUVILLE DE 5	1 (7)	4 (44)	5 (21)
OUTROS	2 (13)*	4 (44)†	6 (25)

A+AVD, BRENTUXIMABE VEDOTINA MAIS DOXORUBICINA, VIMBLASTINA, DACARBAZINA; ABVD, DOXORUBICINA, BLEOMICINA, VIMBLASTINA, DACARBAZINA.

*MOTIVO FOI INESPECIFICADO PARA AMBOS OS PACIENTES

†MOTIVOS INCLUÍRAM TOXICIDADE (1), RESPOSTA INSATISFATÓRIA (3)

FIGURA 10

	A + AVD N = 662			
	BRENTUXIMABE VEDOTINA	DOXORUBICINA	VIMBLASTINA	DACARBAZINA
DURAÇÃO DO TRATAMENTO (SEMANAS)				
N	622	656	661	661
MÉDIA (DESVIO PADRÃO)	23,19 (5,646)	23,88 (5,362)	23,60 (5,600)	23,89 (5,335)
MEDIANA	24,21	24,57	24,43	24,57
MIN, MAX	1,12	1,12	1,12	1,12
NÚMERO TOTAL DE DOSES RECEBIDAS				
N	662	656	661	661
MÉDIA (DESVIO PADRÃO)	10,8 (2,60)	11,2 (2,38)	11,0 (2,50)	11,2 (2,37)
MEDIANA	12,0	12,0	12,0	12,0
MIN, MAX	1,12	1,12	1,12	1,12
NÚMERO DE CICLOS TRATADOS				
N	662	656	661	661
MÉDIA (DESVIO PADRÃO)	5,5 (1,21)	5,6 (1,13)	5,6 (1,18)	5,6 (1,12)
MEDIANA	6,0	6,0	6,0	6,0
MIN, MAX	1,6	1,6	1,6	1,6
AÇÃO SOBRE O FÁRMACO DO ESTUDO – Nº. (%)	434 (66)	355 (54)	378 (57)	350 (53)
DOSE REDUZIDA PRESCRITA	170 (26)	25 (4)	58 (9)	29 (4)
DOSE REDUZIDA NÃO PRESCRITA	3 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
DOSE AUMENTADA PRESCRITA	0	0	0	0
DOSE AUMENTADA NÃO PRESCRITA	0	0	0	0
DOSE MANTIDA	41 (6)	2 (<1)	12 (2)	1 (<1)
DOSE QUE FALTOU	0	0	1 (<1)	0
DOSE INTERROMPIDA	12 (2)	8 (1)	1 (<1)	11 (2)
DOSE ATRASADA	315 (48)	323 (49)	319 (48)	317 (48)
DOSE INTERROMPIDA PERMANENTEMENTE	71 (11)	38 (6)	52 (8)	38 (6)
	ABVD N = 659			
	BLEOMICINA	DOXORUBICINA	VIMBLASTINA	DACARBAZINA
DURAÇÃO DO TRATAMENTO (SEMANAS)				
N	569	649	569	659
MÉDIA (DESVIO PADRÃO)	22,38 (5,694)	23,88 (4,669)	23,65 (4,880)	23,86 (4,658)
MEDIANA	24,00	24,00	24,00	24,00
MIN, MAX	2,0, 39,1	2,0, 45,4	2,0, 45,4	2,0, 45,4
NÚMERO TOTAL DE DOSES RECEBIDAS				
N	569	649	569	659
MÉDIA (DESVIO PADRÃO)	10,7 (2,64)	11,4 (2,00)	11,3 (2,13)	11,4 (2,02)
MEDIANA	12,0	12,0	12,0	12,0
MIN, MAX	1,12	1,12	1,12	1,12
NÚMERO DE CICLOS TRATADOS				
N	569	649	569	659
MÉDIA (DESVIO PADRÃO)	5,4 (1,24)	5,7 (0,95)	5,7 (1,01)	5,7 (0,96)
MEDIANA	6,0	6,0	6,0	6,0
MIN, MAX	1,6	1,6	1,6	1,6
AÇÃO SOBRE O FÁRMACO DO ESTUDO – Nº. (%)	315 (48)	250 (38)	281 (43)	256 (39)
DOSE REDUZIDA PRESCRITA	17 (3)	24 (4)	61 (9)	19 (3)
DOSE REDUZIDA NÃO PRESCRITA	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
DOSE AUMENTADA PRESCRITA	0	0	1 (<1)	0
DOSE AUMENTADA NÃO PRESCRITA	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
DOSE MANTIDA	32 (5)	1 (<1)	9 (1)	1 (<1)
DOSE QUE FALTOU	2 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	2 (<1)
DOSE INTERROMPIDA	63 (<1)	11 (2)	3 (<1)	28 (4)
DOSE ATRASADA	211 (32)	218 (33)	219 (33)	215 (33)
DOSE INTERROMPIDA PERMANENTEMENTE	106 (16)	22 (3)	34 (5)	22 (3)

A+AVD, BRENTUXIMABE VEDOTINA MAIS DOXORUBICINA, VIMBLASTINA, DACARBAZINA; ABVD, DOXORUBICINA, BLEOMICINA, VIMBLASTINA, DACARBAZINA.

FIGURA 11
SUMÁRIO DE NEUROPATIA PERIFÉRICA (SMQ) (POPULAÇÃO DE SEGURANÇA)

PACIENTES COM EVENTO	A + AVD N = 662	ABVD N = 659	TOTAL N = 1.321
QUALQUER EVENTO DE NEUROPATIA PERIFÉRICA (SMQ)	442 (67)	286 (43)	728 (55)
NEUROPATIA MOTORA PERIFÉRICA (SSQ)*	74 (11)	29 (4)	103 (8)
NEUROPATIA MOTORA PERIFÉRICA	42 (6)	8 (1)	50 (4)
FRAQUEZA MUSCULAR	36 (5)	18 (3)	54 (4)
NEUROPATIA AUTONÔMICA	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
PARALISIA DO NERVO PERONEAL	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
ATROFIA MUSCULAR	2 (<1)	0	2 (<1)
HIPOTENIA	0	1 (<1)	1 (<1)
NEUROPATIA SENSORIAL PERIFÉRICA (SSQ)†	429 (65)	273 (41)	702 (53)
NEUROPATIA SENSORIAL PERIFÉRICA	189 (29)	111 (17)	300 (23)
NEUROPATIA PERIFÉRICA	174 (26)	85 (13)	259 (20)
PARESTESIA	84 (13)	73 (11)	157 (12)
HIPOESTESIA	33 (5)	27 (4)	60 (5)
POLINEUROPATIA	10 (2)	6 (<1)	10 (1)
NEURALGIA	8 (1)	1 (<1)	5 (<1)
SENSAÇÃO DE QUEIMAÇÃO	2 (<1)	4 (<1)	6 (<1)
DISESTESIA	4 (<1)	1 (<1)	5 (<1)
PERTURBAÇÃO DA MARCHA	3 (<1)	0	3 (<1)
NEUROPATIA TÓXICA	3 (<1)	0	3 (<1)
NEUROTOXICIDADE	2 (<1)	0	2 (<1)
PERTURBAÇÃO SENSORIAL	0	1 (<1)	1 (<1)

*INCLUI O TERMO PREFERIDO DE NEUROPATIA MOTORA PERIFÉRICA, NEUROPATIA SENSORIAL MOTORA PERIFÉRICA, PARALISIA DO NERVO PERONEAL, FRAQUEZA MUSCULAR, HIPOTONIA, OU ATROFIA MUSCULAR.

†INCLUI TODOS OS OUTROS TERMOS PREFERIDOS, EXCETO PARA NEUROPATIA AUTONÔMICA, E OS SEIS TERMOS PREFERIDOS PARA NEUROPATIA MOTORA PERIFÉRICA.

A+AVD, BRENTUXIMABE VEDOTINA MAIS DOXORUBICINA, VIMBLASTINA, DACARBAZINA; ABVD, DOXORUBICINA, BLEOMICINA, VIMBLASTINA, DACARBAZINA; SMQ, DICIONÁRIO MÉDICO PADRONIZADO PARA CONSULTA DE ATIVIDADES REGULATÓRIAS; SSQ, CONSULTA DE PESQUISA ESPECIAL.

RESUMO

Patente de Invenção: **"MÉTODOS DE REDUZIR EFEITOS COLATERAIS DE TERAPIA DE CONJUGADO DE ANTICORPO ANTI-CD30 E FÁRMACO"**.

A presente invenção refere-se, em geral, a métodos para melhorar eventos adversos em sujeitos recebendo tratamento com um conjugado de anticorpo anti-CD30 fármaco, opcionalmente também recebendo 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: P246439 ListSeq (JUNTADA TRADUÇÃO).txt
- Data de Geração do Código: 06/05/2020
- Hora de Geração do Código: 17:20:33
- Código de Controle:
 - Campo 1: 69F7FA88795648FD
 - Campo 2: 2584FC1251AB6B60