

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 026902

(13) В1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2017.05.31

(51) Int. Cl. **C07K 16/28** (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

(21) Номер заявки
201270433

(22) Дата подачи заявки
2010.08.26

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ ЭПРАТУЗУМАБОМ

(31) 61/243,797

(56) DÖRNER THOMAS ET AL.: "Initial clinical trial of epratuzumab (humanized anti-CD22 antibody) for immunotherapy of systemic lupus erythematosus", ARTHRITIS RESEARCH & THERAPY, vol. 8, no. 3, R74, 2006, pages 1-11, XP002609526, ISSN: 1478-6362, DOI: 10.1186/ar1942, page 3, right-hand column, paragraph 2, page 9, left-hand column, paragraph 2 - right-hand column, paragraph 2

(32) 2009.09.18

DÖRNER THOMAS ET AL.: "Targeting CD22 as a strategy for treating systemic autoimmune diseases", THERAPEUTICS AND CLINICAL RISK MANAGEMENT, vol. 3, no. 5, October 2007 (2007-10), pages 953-959, XP002609527, ISSN: 1176-6336, page 956, right-hand column, paragraph 2, page 957, left-hand column

(33) US

ANOLIK JENNIFER H. ET AL.: "New treatments for SLE: cell-depleting and anti-cytokine therapies". BEST PRACTICE & RESEARCH. CLINICAL RHEUMATOLOGY, vol. 19, no. 5, October 2005 (2005-10), pages 859-878, XP5140891, ISSN: 1521-6942 page 864, paragraph 4

(43) 2012.10.30

JUWEID M.: "TECHNOLOGY EVALUATION: EPRATUZUMAB, IMMUNOMEDICS/AMGEN", CURRENT OPINION IN MOLECULAR THERAPEUTICS, CURRENT DRUGS, LONDON, GB, vol. 5, no. 2, 1 April 2003 (2003-04-01), pages 192-198, XP008022448, ISSN: 1464-8431, page 194, right-hand column, paragraph 2

(86) PCT/EP2010/005225

LOONEY R. JOHN ET AL.: "A perspective on B-cell-targeting therapy for SLE". MODERN RHEUMATOLOGY/THE JAPAN RHEUMATISM ASSOCIATION, vol. 20, no. 1, February 2010 (2010-02), pages 1-10, XP002609529, ISSN: 1439-7609, page 4, right-hand column, paragraph 1

(87) WO 2011/032633 2011.03.24

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЮСБ ФАРМА, С.А. (ВЕ)

(72) Изобретатель:

**Новотнэй-Барри Анна-Мари (US),
Хульхофен Режиналь (ВЕ), Паркер
Джеральд Л. (GB), Хоскин Вайолет А.
(US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

026902
B1

026902
B1

(57) Изобретение относится к способу лечения красной волчанки эпратузумабом, где курс лечения составляет 12 недель, где эпратузумаб вводят в фиксированной дозе 600 мг один раз в неделю 4 раза в кумулятивной дозе 2400 мг эпратузумаба, с последующим повторением курса лечения. Эпратузумаб вводят внутривенно, подкожно или внутримышечно.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к лечению системной красной волчанки с помощью эпратузумаба.

Уровень техники

Автоиммунные заболевания включают более 80 хронических заболеваний, которые затрагивают около 5-8% всей популяции. За последние десятилетия был достигнут значительный прогресс в познании иммунной системы, что привело к лучшему пониманию значения В-клеток во взаимодействии врожденного и приобретенного иммунитета, активации лимфоцитов и процессинге антигенов, принципов иммунной толерантности, перекрестного взаимодействия В- и Т-клеток, передачи сигналов цитокинами и новых подходов лечения аутоиммунных заболеваний путем истощения или модуляции В-клеток, к которым относится блокада костимуляции. Полагают, что В-клетки имеют решающее значение в иммунопатогенности аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, серонегативные спондилоартропатии, первичный синдром Шегрена, васкулит и системная красная волчанка (SLE). В-клетки представляют мишень для лечения аутоиммунных нарушений. На сегодняшний день существует большое число терапевтических антител, нацеливающих специфические антигены В-клеток с целью истощения или модуляции В-клеток, к ним относятся ритуксимаб (химерное антитело против CD20), окрелизумаб (гуманизированное антитело против CD20), офатумумаб (антитело против CD20 человека) и белимумаб (антитело против BlyS или BAFF человека). Клинические исследования с применением ритуксимаба показали, что после короткой схемы приема ритуксимаба циркулирующие В-клетки не определяются. Истощение В-клеток с помощью антител против CD20 представляет собой новый способ лечения аутоиммунных заболеваний. Длительная иммуносупрессия, ассоциированная с истощением В-клеток, тем не менее, повышает вероятность возникновения у пациента инфекционных и неопластических заболеваний. На сегодняшний день доступны данные по ограниченной долгосрочной безопасности. В данной области поэтому существует потребность в разработке лечения аутоиммунных нарушений с вовлеченностью В-клеток, таких как ревматоидный артрит, SLE, синдром Шегрена или васкулит, которое включало бы модуляцию активности В-клеток без глубокого истощения В-клеток с целью повышения безопасности лечения.

Системная красная волчанка (SLE) была классифицирована как аутоиммунное заболевание, в которое может вовлекаться большое число систем органов, как воспалительное полисистемное ревматическое заболевание или как коллагеноз сосудов. В Европе и Соединенных Штатах Америки в нескольких исследованиях оценочные показатели числа страдающих индивидуумов находятся в диапазоне от 24 до 65 случаев на 100000 популяцию. К предрасполагающим факторам волчанки относятся азиатская или африканская раса и женский пол. 90% пациентов, страдающих волчанкой, - женщины, и появление симптомов обычно наблюдается в возрасте от 15 до 50 лет. Показано, что системная красная волчанка является не гомогенным заболеванием, а группой родственных синдромов с широко варьирующими проявлениями, степенью вовлеченности систем организма и клиническим течением. Клинические особенности, обычно наблюдаемые при SLE, представляют собой болезни крови и лимфатической системы (лимфаденопатия), заболевания сердца (например, кардиомиопатию, перикардиальный выпот, перикардит), заболевания глаз (например, сухой кератоконъюнктивит), заболевания желудочно-кишечного тракта (например, язвенный stomatit, панкреатит, перитонит, фарингит), общие расстройства (например, дисфорию, утомляемость, лихорадку, снижение массы тела), расстройства нервной системы (например, острое нарушение мозгового кровообращения, когнитивное расстройство, мигрень, головную боль, периферическую нейропатию), заболевания скелетных мышц и соединительной ткани (например, артрапатию, артрит (нейрозивный или недеструктивный), фибромиалгию, перелом кости, миозит, остеонекроз, остеопению), психические расстройства (например, аффективное расстройство, тревожность, депрессию, невроз, психическое расстройство вследствие соматического заболевания, психотическое расстройство), нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей (например, волчаночный нефрит, нефротический синдром), нарушения со стороны дыхательных путей, торакальные и медиастинальные нарушения (например, плеврит, пневмонию, легочную гипертензию), нарушения со стороны кожи и подкожной ткани (например, алопецию, кожную красную волчанку, дерматит, генерализованную эритему, сетчатую мраморную кожу, панникулит, макуло-папулезную сыпь, высыпания при системной красной волчанке, крапивницу) и сосудистые нарушения (например, гипертензию, феномен Рейно, телеангиэктазию, тромбозитопению, тромбофлебит, васкулит). Кроме того, у большинства пациентов, страдающих SLE, наблюдаются аномальные паттерны антител, включая наличие антинуклеарных (ANA) антител и антител против двойной спирали ДНК (anti-dsDNA).

Клиническое течение SLE является эпизодическим с периодами обострений при повышенной изначальной нетрудоспособности и повреждении органов. Основой лечения являются кортикостероиды, но они ассоциированы с большим числом побочных эффектов, особенно часто наблюдаемых при длительном применении. К другим лекарственным средствам, используемым при постановке задачи низкоуровневой активности, относятся анальгетики, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAID), местные стероидные средства и противомалярийные лекарственные средства (например, хлорохин или гидроксихлорохин) с обычными дополнительными медикаментозными средствами, к ко-

торым относятся вазодилататоры (блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ)) при почечной гипертензии или синдроме Рейно, способы местного лечения при высыпаниях или синдроме сухости глаз, трансфузии, глобулин внутривенно (i.v.) при цитопениях, противосудорожные средства, противомигренозные препараты, антикоагулянты при повторных тромбозах и антидепрессанты. Кортикостероиды в высоких дозах, например преднизон (или эквивалент) в количестве от 0,5 до 1,0 мг/кг/день перорально или метилпреднизолон в количестве от 500 мг до 1 г в день прерывисто внутривенно, используются для ведения острой SLE, причем в среднетяжелых и тяжелых случаях при неэффективности других способов лечения или для ограничения или предотвращения длительного большого повреждения органа вследствие заболевания или применения кортикостероидов, как правило, используют иммуносупрессанты (например, азатиоприн, циклофосфамид, метотрексат, миофенолят-мофетил, лефлуномид) ("стериоидсберегающие"). Такой набор лекарственных средств неудовлетворителен по причине ограниченной эффективности и/или профиля побочных эффектов. Несмотря на высокую потребность медицины в новых эффективных способах лечения SLE с хорошим профилем безопасности, разработка таких способов лечения признана особенно затруднительной, и большое число кандидатов лекарственных средств было отвергнуто (Eisenberg, 2009).

Сиалоадгезин CD22 является членом группы молекул клеточной адгезии, входящих в суперсемейство иммуноглобулинов, у которых наблюдается связывание с гликанами с помощью концевых остатков сиаловых кислот. CD22 представляет собой белок с молекулярной массой 130 кДа, содержащий семь внеклеточных иммуноглобулиноподобных доменов, короткую трансмембранный последовательность и цитоплазматический хвост из 78 аминокислот. CD22 представляет собой гликопротеин клеточной поверхности, который расположен лишь на В-клетках и опухолевых клетках, происходящих из В-клеток. При активации В-клеток уровень экспрессии CD22 на поверхности клетки сначала повышается, но затем снижается при дифференциации в антителопродуцирующие клетки. Существенное значение CD22 в активации В-клеток дает отличную возможность для разработки агентов, которые влияют на иммунные реакции, опосредованные В-клетками.

Моноклональное мышиное антитело LL2 (изначально обозначавшееся EPB-2) представляет собой моноклональное антитело IgG_{2a}, специфичное для В-клеток (CD22), созданное против клеток лимфомы Беркита Raji и, как было обнаружено, высокоселективное в отношении нормальных В-клеток и В-клеточных опухолей, но нереакционноспособное в отношении болезни Ходжкина, солидных опухолей или тканей, отличных от лимфоидной (Pawlak-Buszkowska et al., 1989). После химеризации LL2 (Leung et al., 1994) для клинического применения разрабатывали гуманизированную форму IgG_{1(K)} LL2 мыши и назвали эпратузумабом (hLL2) (Leung et al., 1995). Конструкцию, кодирующую эпратузумаб, создавали путем пересадки определяющих комплементарность регионов (CDR) родительского исходного антитела мыши в генетический остов IgG₁ человека. Полученный эпратузумаб содержит исходную последовательность мыши лишь по сайтам, связывающим антиген, содержащим около 10% молекулы, остальная часть представляет собой каркасные последовательности человека.

Ограниченные открытые клинические исследования фазы I с эпратузумабом были осуществлены при первичном синдроме Шегрена (Steinfeld et al., 2006) и SLE (Steinfeld and Youinou, 2006). В обоих исследованиях использовалась схема приема эпратузумаба с 4 последовательными введениями один раз в две недели в дозировке 360 мг/м² поверхности тела. Результаты показали клинический эффект эпратузумаба при лечении вышеуказанных аутоиммунных расстройств, определенный по нескольким параметрам, к которым относится балл для оценки SLE, предлагаемый группой по изучению волчанки Британских островов (BILAG). Вследствие ограниченного количества включенных пациентов и того факта, что в этих пилотных исследованиях отсутствовал вариант плацебо-контроля или активного контроля, требуется дополнительные исследования для подтверждения эффективности эпратузумаба и в частности для определения предпочтительной дозы и схемы приема для применения эпратузумаба в лечении аутоиммунного и воспалительного заболевания, в частности SLE.

Сущность изобретения

Было проведено клиническое рандомизированное дважды слепое плацебо-контролируемое исследование фазы IIb с диапазоном доз и схем приема по безопасности и эффективности эпратузумаба у серологически позитивных пациентов, страдающих SLE в активной стадии. Это исследование идентифицируют как исследование UCB SL0007.

Интересно отметить, испытание показало, что при лечении воспалительного или аутоиммунного заболевания, такого как SLE, с помощью эпратузумаба существует нелинейная зависимость между введенной дозой и наблюдаемой эффективностью, причем введенная в наивысшем уровне доза оказалась не самой эффективной. В действительности взаимосвязь между дозой и эффективностью лучше описывается как колоколообразное распределение. Как ни удивительно, при получении максимальных доз эффективность оказывалась ниже, чем эффективность, наблюдавшаяся при средних дозах, и в целом ответ пациентов при этой высокой дозе оказался лишь немногим выше, чем ответ, наблюдаемый для плацебо. Кроме того, при рассмотрении баллов улучшения BILAG на 8 и 12 неделях максимальная доза оказалась слабее, чем плацебо.

В результате исследования в данной работе была найдена новая схема приема эпратузумаба в лечении аутоиммунных и воспалительных заболеваний, в частности SLE. Как ни удивительно, в новой схеме приема, давшей лучшие результаты, не требуется введение пациенту, нуждающемуся в лечении, максимальной дозы, а лишь средней дозы.

В одном из вариантов осуществления изобретение относится к способу лечения системной красной волчанки у человека, включающему введение человеку, нуждающемуся в лечении, где курс лечения составляет 12 недель, включающий 1) первые четыре недели с введением эпратузумаба, 2) последующие 8 недель без введения эпратузумаба, где эпратузумаб вводят в фиксированной дозе 600 мг один раз в неделю 4 раза в кумулятивной дозе 2400 мг эпратузумаба, с последующим повторением курса лечения.

Кроме того, изобретение относится к способу лечения системной красной волчанки эпратузумабом, включающий курс лечения, представляющий собой курс лечения из 12 недель, включающий 1) 4 первые недели с введением эпратузумаба, 2) 8 последующих недель без введения эпратузумаба, где эпратузумаб вводят в фиксированной дозе 1200 мг один раз в две недели в кумулятивной дозе 2400 мг эпратузумаба, с последующим повторением курса лечения. Согласно изобретению эпратузумаб вводят внутривенно, в частности, в концентрации 10 мг/мл. Эпратузумаб также можно вводить внутримышечно.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 представлена схема исследования. Пациентов с активностью заболевания от средней тяжести до тяжелой, подтвержденной с помощью средства BILAG 2004, после 2-недельного или меньшего периода скрининга подвергали лечению по двойной слепой плацебо-контролируемой рандомизированной дополнительной схеме лечения с дозировкой один раз в неделю, всего 4 слепых инфузии. Пациентам необходимо было иметь диагноз SLE, подтвержденный как с помощью Американской коллегии по критериям в ревматологии, так и лабораторных маркеров SLE (например, позитивность по антинуклеарным антителам).

Последующие оценки безопасности и эффективности осуществляли каждые 4 недели. Первичную конечную точку (комбинированный индекс ответа) измеряли на 12 неделе. Снижения дозы кортикоステроидов не требовалось. В исследование не входили отдельные статистические сравнения между вариантами лечения. Целью исследования было определить ответ полной дозы, собрав данные по большому числу различных уровней дозирования, и, таким образом, дать возможность идентифицировать лучшую дозу эпратузумаба и схему приема.

На фиг. 2 показан комбинированный индекс ответа на 12 неделе в популяции пациентов с назначенным лечением (ITT), исходя из первичной конечной точки эффективности. Двух из 37 пациентов в варианте с получением 1200 мг эпратузумаба один раз в две недели (EOW) рандомизировали, но не дозировали. При первичном анализе индивидуумов, которые раньше времени прервали период лечения, классифицируют как не ответивших на лечение. Предлагается доверительный интервал (CI) 95%.

На фиг. 3 показан процент ответивших на лечение в популяции ITT, определенный с помощью комбинированного индекса степени ответа на 12 неделе (первичная переменная эффективности). Двух из 37 пациентов в варианте с получением 1200 мг эпратузумаба (Emab) один раз в две недели (EOW) рандомизировали, но не дозировали. При первичном анализе индивидуумов, которые прервали период лечения раньше времени, классифицируют как не ответивших на лечение. Величина Р для всех 6 вариантов лечения для полного эффекта лечения, оцененного в первичном анализе, составляет Р=0,148. Величины Р не доведены для большого числа сравнений.

На фиг. 4 показан комбинированный индекс ответа на 12 неделе в группе пациентов с назначенным лечением (ITT), проанализированных посредством логистической регрессии.

Индивидуумов, которые прервали период лечения раньше времени, классифицировали как не ответивших на лечение. Использовали логистическую модель с факторами для получившей лечение группы, тяжести заболевания до начала лечения и сопутствующего применения иммуносупрессоров до начала лечения. Эпратузумаб в количестве 600 мг один раз в неделю анализировали относительно дозы 1200 мг с целью определения вероятности успешного исхода для дозы-эффекта. Предлагается 95% доверительный интервал (CI).

На фиг. 5 показан процент ответивших на лечение, определенный с помощью комбинированного индекса степеней ответа на 8 и 12 неделях. Даже на 8 неделе ответ в вариантах лечения с помощью Emab 600 мг один раз в неделю (QW) и Emab 1200 мг один раз в две недели (EOW) лучше, чем в других вариантах лечения.

На фиг. 6 показан комбинированный индекс ответа на 12 неделе, проанализированный посредством логистической регрессии в группе ITT. Индивидуумов с недостаточными данными на 12 неделе оценивают по последнему наблюдению (LOCF). Использовали логистическую модель с факторами для получившей лечение группы, тяжести заболевания до начала лечения и сопутствующего применения иммуносупрессоров до начала лечения. Предлагается 95% доверительный интервал (CI).

На фиг. 7 показано улучшение по шкале BILAG при визите к врачу. Улучшение по шкале BILAG определялось как улучшение баллов BILAG "A" в начале исследования до балла "B", "C", "D" и улучшение баллов BILAG "B" в начале исследования до балла "C" или "D". Кроме того, пациенты должны были быть "без ухудшения по шкале BILAG" по другим системам органов BILAG, чтобы не существовало но-

вого балла BILAG "A" или двух новых баллов BILAG "B".

На фиг. 8 показан суммарный балл BILAG среднеквадратичное отклонение от исходного уровня. Дополнительно показана модель ANCOVA с эффектами для получившей лечение группы, суммарного исходного балла BILAG и тяжести заболевания до начала лечения и сопутствующего применения иммуносупрессоров до начала лечения.

На фиг. 9 показан суммарный балл BILAG - средний балл в течение времени в группе ИТТ.

На фиг. 10 показаны вероятность успешного исхода между 6 вариантами лечения и плацебо и 95% доверительный интервал (CI). Вероятность успешного исхода, так же как и 95% CI, существенно выше для вариантов лечения с помощью Emab 600 мг один раз в неделю (QW) и Emab 1200 мг один раз в две недели (EOW) по сравнению с другими вариантами лечения.

На фиг. 11 показано улучшение BILAG и усиленное улучшение BILAG на 12 неделе в вариантах лечения. Улучшение BILAG определяют как улучшение BILAG A в начале исследования до B/C/D и улучшение BILAG B в начале исследования до C/D. Кроме того, пациенты должны были быть "без ухудшения BILAG" по другим системам органов BILAG, чтобы не существовало новых BILAG A или двух новых BILAG B. Усиленный ответ BILAG определяют как улучшение BILAG A в начале исследования до C/D и улучшение BILAG B в начале исследования до C/D. Кроме того, пациенты с усиленным ответом BILAG должны были быть "без ухудшения BILAG" по другим системам органов BILAG, чтобы не существовало новых BILAG A или двух новых BILAG B. У вариантов лечения с помощью Emab 600 мг один раз в неделю (QW) и Emab 1200 мг один раз в две недели (EOW) на 12 неделе наблюдался заметный ответ BILAG, а также усиленный ответ BILAG.

На фиг. 12 представлена аминокислотная последовательность легких цепей эпратузумаба (SEQ ID NO: 1).

На фиг. 13 представлена аминокислотная последовательность тяжелых цепей эпратузумаба (SEQ ID NO:2).

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к способам лечения системной красной волчанки, в которых введение эпратузумаба имеет благоприятный эффект. Было проведено клиническое рандомизированное дважды слепое плацебо-контролируемое исследование фазы II с диапазоном доз и схем приема по безопасности и эффективности эпратузумаба у серологически позитивных пациентов, страдающих SLE в активной стадии.

Все варианты лечения эпратузумабом имеют превосходящую степень ответа по сравнению с плацебо в первичной конечной точке, измеренной после курса лечения на 12 неделе. Как ни удивительно, лучший ответ на лечение эпратузумабом достигался при определенной дозе и схеме приема. Самым эффективным дозе и схеме приема не требовалось максимальной из протестированных кумулятивной дозы 3600 мг, а лишь кумулятивной дозы 2400 мг. У обеих схем приема - 4 раза по 600 мг раз в неделю и 2 раза по 1200 мг один раз в две недели - наблюдалась существенно более высокая эффективность по сравнению с другими вариантами исследования. При этом для кумулятивных доз ниже 200 мг в испытании показана эффективность.

Лучший эффект с точки зрения ответа у пациентов с активной SLE достигался при 4-кратном введении эпратузумаба в количестве 600 мг один раз в неделю за курс лечения 12 недель.

С целью облегчения понимания настоящего изобретения некоторые термины сначала определяются.

Термин "дозирование", используемый в настоящем документе, относится к введению вещества (например, эпратузумаба) или его фармацевтической композиции для достижения терапевтической цели (например, лечения аутоиммунного или воспалительного заболевания).

Термин "кумулятивная доза", используемый в настоящем документе, относится к суммарному количеству эпратузумаба, введенному за определенный период, такой как один курс лечения 12 недель.

Термин "один раз в неделю", используемый в настоящем документе, в связи с лечением, введением или дозированием эпратузумаба или содержащей его композиции относится к введению эпратузумаба или указанной композиции каждые 5, 6 или предпочтительно 7 дней.

Термин "один раз в две недели", используемый в настоящем документе, в связи с лечением, введением или дозированием эпратузумаба или содержащей его композиции относится к введению эпратузумаба или указанной композиции каждые 9-19 дней, более предпочтительно каждые 11-17 дней, даже более предпочтительно каждые 13-15 дней и самое предпочтительное каждые 14 дней. Не предполагается, что к схеме приема с введением один раз в две недели относится схема приема с введением один раз в неделю.

Термин "курс лечения", используемый в настоящем документе, относится к периоду, в котором эпратузумаб вводят с последующим периодом без введения эпратузумаба. Обычно в курсе лечения 12 недель эпратузумаб вводят человеку, нуждающемуся в лечении, в первые 4 недели курса 12-недельного лечения (например, один раз в неделю 4 раза (т.е. 4 введения с введением один раз в неделю в первые 4 недели) или один раз в две недели (т.е. 2 введения с введением один раз в две недели в первые 4 недели)) с последующими оставшимися 8 неделями курса лечения без введения эпратузумаба.

Термин "эпратузумаб", используемый в настоящем документе, относится к гуманизированному антителу, известному в данной области под международным непатентованным названием (INN) эпратузумаб и описанному в патенте США № 5789554 как гуманизированное LL2. Эпратузумаб имеет легкие цепи с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 1, и тяжелые цепи с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 2.

Термин "балл BILAG" или индекс "BILAG" относится к баллу и индексу группы по оценке волчанки Британских островов соответственно. В исследовании SL0007 для оценки эффективности лечения у пациентов, страдающих SLE, использовали индекс BILAG.

Он представляет собой всесторонний индекс для измерения активности заболевания SLE. Версию 2004 индекса BILAG использовали для исследований (Eisenberg, 2009; Isenberg et al., 2005). Эта версия состоит из 86 вопросов по 8 системам организма (в целом, со стороны кожи и слизистых оболочек, неврологии, скелетных мышц, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, васкулита, мочевыделительной и гематологической систем). Некоторые из вопросов основаны на анамнезе пациента, некоторые на физикальных оценках и другие - на результатах лабораторных исследований. Балл по каждой системе организма находится в диапазоне от E до A, причем A представляет собой самую тяжелую активность заболевания. Интерпретация баллов, оценивающих системы организма, следующая:

A ("активное") = заболевание с тяжелой активностью (достаточно, чтобы требовалось лечение, модифицирующее течение заболевания, например больше чем 20 мг/день преднизона, иммуносупрессантов, цитотоксических средств);

B ("предостерегающее") = заболевание с умеренной активностью (требует лишь симптоматического лечения, например меньше или равно 20 мг/день преднизона или противомалярийных лекарственных средств;

C ("удовлетворительное") = среднестабильное заболевание (отсутствует указание на изменения в лечении);

D = ранее активное заболевание - но не в настоящий момент;

E = ранее не наблюдалось активности заболевания.

При конверсии буквенных баллов по системам организма BILAG в численные величины и суммирования (используя правило, где каждый A BILAG=9, каждый B BILAG=3, каждый C BILAG=1 и каждый D или E BILAG оценивается как 0) это обозначают как суммарный балл BILAG.

Термин "балл SLEDAI" или "индекс SLEDAI" относится к баллу/индексу активности заболевания системной красной волчанки соответственно (Hawker et al., 1993).

Термин "автоиммунное(ые) заболевание(я)" или "воспалительное(ые) заболевание(я)", используемый в настоящем документе, относится к автоиммунным заболеваниям или воспалительным заболеваниям, при которых в патофизиологии и/или симптомах заболевания задействованы В-клетки. Такие автоиммунные заболевания и воспалительное заболевание также могут быть обозначены как автоиммунные заболевания или воспалительное заболевание, опосредованные В-клетками: В-клетки оказались вовлечены в патофизиологию большого числа автоиммунных или воспалительных заболеваний (Browning, 2006; Browning, 2006). Например, к автоиммунным заболеваниям и воспалительному заболеванию относятся, но ими не ограничиваясь, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, синдром Шегрена, ANCA-ассоциированный васкулит, антифосфолипидный синдром, идиопатическая тромбоцитопения, аутоиммунная гемолитическая анемия, синдром - Гийена-Барре, хроническая иммунная полинейропатия, аутоиммунный тиреоидит, диабет I типа, болезнь Адисона, мембранные гломерулонефриты, болезнь Гудпасчера, аутоиммунный гастрит, пернициозная анемия, вульгарная пузырчатка, первичный билиарный цирроз, дерматомиозит (полимиозит), миастения, целиакия, иммуноглобулин А-нефропатия, пурпур Шенлейна-Геноха, хроническое отторжение трансплантата, атопический дерматит, астма, аллергия, системная склеродермия, рассеянный склероз, нейроборрелиоз (болезнь Лайма), язвенный колит, интерстициальное заболевание легких.

В первом варианте осуществления изобретение относится к способу лечения системной красной волчанки эпратузумабом, где курс лечения составляет 12 недель, включающему 1) первые четыре недели с введением эпратузумаба, 2) последующие 8 недель без введения эпратузумаба, где эпратузумаб вводят в фиксированной дозе 600 мг один раз в неделю 4 раза в кумулятивной дозе 2400 мг эпратузумаба, с последующим повторением курса лечения.

Во втором варианте осуществления изобретение относится к способу лечения системной красной волчанки эпратузумабом, включающему курс лечения, представляющий собой курс лечения из 12 недель, включающий 1) 4 первые недели с введением эпратузумаба, 2) 8 последующих недель без введения эпратузумаба, где эпратузумаб вводят в фиксированной дозе 1200 мг один раз в две недели в кумулятивной дозе 2400 мг эпратузумаба, с последующим повторением курса лечения.

Лечение хронических расстройств, таких как воспалительные и аутоиммунные заболевания, к которым относится системная красная волчанка (SLE), может включать повторные курсы лечения. Курсы лечения могут быть повторены, например, в течение нескольких лет; например, могут быть повторены 12-недельные курсы лечения, описанные в настоящем документе, таким образом осуществляя лечение системной красной волчанки.

В третьем варианте осуществления изобретение относится к способу лечения системной красной волчанки, где эпратузумаб вводят внутривенно.

В четвертом варианте осуществления изобретение относится к способу лечения системной красной волчанки, где эпратузумаб вводят внутривенно в концентрации 10 мг/мл.

В пятом варианте осуществления изобретение относится к способу лечения системной красной волчанки, где эпратузумаб вводят подкожно.

В шестом варианте осуществления изобретение относится к способу лечения системной красной волчанки, где эпратузумаб внутримышечно.

Изобретение относится к способам лечения SLE в комбинации с другими активными соединениями.

Дополнительные активные соединения встраивают в композицию, содержащую эпратузумаб по изобретению. В некоторых вариантах осуществления эпратузумаб смешивают и/или вводят вместе с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами. Например, эпратузумаб может быть смешан и/или введен вместе с кортикостероидным средством, нестероидным противовоспалительным лекарственным средством (NSAID), хлорохином, гидроксихлорохином, метотрексатом, лефлуномидом, азатиоприном, мифефенолят-мофетилом, циклофосфамидом, хлорамбуцилом и циклоспорином, мифефенолят-мофетилом, антагонистом CD20, таким как ритуксимаб, окрелизумаб, велтузумаб или офтумумаб, абатацептом, антагонистом TNF, таким как этанерцепт, такролимусом, дигидроэпиандростероном, леналидомидом, антагонистом CD40, таким как антитела против CD40L, абетимус натрия и/или белимумаб.

Эпратузумаб может быть использован согласно вариантам осуществления изобретения в сочетании с одним или несколькими вышеуказанными терапевтическими агентами. В такой комбинированной терапии преимущественно могут использоваться меньшие дозы вводимых терапевтических агентов, таким образом предотвращая возможную токсичность или осложнения, ассоциированные с большим числом монотерапий.

Эпратузумаб для применения согласно способам по изобретению может образовывать производные или связываться с другой функциональной молекулой (например, токсином или радионуклидом). Соответственно, полагают, что антитела и участки антител по изобретению включают производные и иначе модифицированные формы эпратузумаба, описанные в настоящем документе. Например, эпратузумаб может быть функционально связан (путем химического сочетания, генетического слияния, нековалентной ассоциации или иначе) с одним или несколькими другими молекулярными частицами, такими как детектируемый агент, цитотоксический агент, фармацевтический агент и/или белок или пептид, которые могут опосредовать ассоциацию эпратузумаба с другой молекулой (такой как коровый регион стрептавидина или полигистидиновый хвост).

Эпратузумаб для применения согласно способам по изобретению необязательно конъюгируют с другим агентом, таким как цитотоксический агент (например, токсин, такой как дифтерийный токсин, майтансин, майтансинOID, доксорубицин, калихемицин, озогамицин, ауристатин, производное ауристатина (например, монометилауристатин), экзотоксин *Pseudomonas*, рицин, цепь рицина A, брин, абрин, лектин омелы, модессин, антивирусный белок лаконоса (PAR), сапорин, бриодин 1, буганин, гелонин или альфа-сарцин), радионуклид (например, скандий-47, медь-64, медь-67, галлий-67, иттрий-90, иттрий-91, палладий-103, родий-105, индий-111, олово-117, йод-125, йод-131, самарий-153, диспрозий-166, гольмий-166, иттербий-175, рений-186, рений-188, лютеций-177, иридий-192, осмий-194, золото-198 или висмут-213) или цитокин (например, IL-2 или TNF). Эпратузумаб для применения согласно способам по изобретению также может быть конъюгирован с терапевтическим агентом, таким как химиотерапевтический агент, терапевтический полипептид, наночастица, липосома или терапевтическая нуклеиновая кислота, или с визуализирующим агентом, таким как фермент, радионуклид или флуорофор.

Эпратузумаб может быть получен путем рекомбинантной экспрессии генов легкой и тяжелой цепей иммуноглобулина в клетке-хозяине. Для экспрессии антитела рекомбинантным способом клетку-хозяина трансфицируют одним или несколькими рекомбинантными экспрессирующими векторами, несущими фрагменты ДНК, кодирующие легкую и тяжелую цепи иммуноглобулина антитела, так что легкая и тяжелая цепи экспрессируются в клетке-хозяине и предпочтительно секрециируются в среду, в которой культивируют клетки-хозяева; из этой среды антитела могут быть восстановлены. Для получения генов тяжелой и легкой цепей антитела, встраивания этих генов в рекомбинантные экспрессирующие векторы и введения векторов в клетки-хозяева используют стандартные методологии рекомбинантных ДНК, такие как описанные в руководстве Sambrook, Fritsch and Maniatis (eds), Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Second Edition, Cold Spring Harbor, N.Y., (1989), Ausubel, F.M. et al. (eds.), Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates (1989) и в патенте США 4816397.

Для экспрессии эпратузумаба ДНК, кодирующие легкую и тяжелую цепи, полученные техниками рекомбинантных ДНК, известными в данной области, встраивают в экспрессирующие векторы, так что гены функционально связываются с последовательностями, контролирующими транскрипцию и трансляцию. В этой связи под термином "функционально связанный" понимают, что ген антитела лигируют в вектор, так что последовательности, контролирующие транскрипцию и трансляцию, в векторе служат

намеченной для них функции регуляции транскрипции и трансляции генов эпратузумаба. Экспрессирующий вектор и последовательности, контролирующие экспрессию, выбирают так, чтобы они были совместимы с используемой для экспрессии клеткой-хозяином. Ген легкой цепи эпратузумаба и ген тяжелой цепи эпратузумаба могут быть встроены в отдельный вектор или чаще оба гена встраивают в один и тот же экспрессирующий вектор. Гены антитела встраивают в экспрессирующий вектор стандартными способами (например, лигированием комплементарных сайтов рестрикции на фрагменте гена эпратузумаба и векторе или лигированием по тупым концам при отсутствии сайтов рестрикции). Рекомбинантный экспрессирующий вектор может кодировать сигнальный пептид, который содействует секреции цепи антитела из клетки-хозяина. Ген цепи антитела может быть клонирован в вектор таким образом, что сигнальный пептид связывается внутри рамки считывания с аминоконцом гена цепи эпратузумаба. Сигнальный пептид может представлять собой сигнальный пептид иммуноглобулина или гетерологичный сигнальный пептид (т.е. сигнальный пептид из белка, отличного от иммуноглобулина).

Помимо генов цепей антитела эпратузумаба рекомбинантные экспрессирующие векторы по изобретению несут регуляторные последовательности, которые контролируют экспрессию генов цепей антитела в клетке-хозяине. К термину "регуляторная последовательность" относятся промоторы, энхансеры и другие элементы, контролирующие экспрессию (например, сигналы полиаденилирования), которые контролируют транскрипцию или трансляцию генов цепей антитела. Такие регуляторные последовательности описаны, например, в руководстве Goeddel; Gene Expression Technology: Methods in Enzymology, 185, Academic Press, San Diego, Calif. (1990). Специалисту в данной области должно быть понятно, что создание экспрессирующего вектора, включая выбор регуляторных последовательностей, может зависеть от таких факторов, как выбор трансформируемой клетки-хозяина, уровень экспрессии желаемого белка и т.д. К предпочтительным регуляторным последовательностям для экспрессии в клетках-хозяевах млекопитающих относятся вирусные элементы, которые приводят к высоким уровням экспрессии белков в клетках млекопитающих, такие как промоторы и/или энхансеры, полученные из цитомегаловируса (CMV) (такие как промотор/энхансер CMV), вируса обезьян 40(SV40) (такие как промотор/энхансер SV40), аденоовириуса (например, большой поздний промотор аденоовириуса (AdMLP)) и полиомы.

Помимо генов цепей антитела и регуляторных последовательностей рекомбинантные экспрессирующие векторы могут нести дополнительные последовательности, такие как последовательности, которые регулируют репликацию вектора в клетках-хозяевах (например, точки начала репликации) и селектируемые гены-маркеры. Селектируемый ген-маркер содействует отбору клеток-хозяев, в которые вектор был встроен (см., например, патент США 5179017).

Для экспрессии легкой и тяжелой цепей экспрессирующий(е) вектор(ы), кодирующий(е) тяжелую и легкую цепи, трансфицируют в клетку-хозяина стандартными техниками. Под большим числом форм термина "трансфекция" понимают охват широкого числа техник, обычно используемых для встраивания экзогенной ДНК в прокариотическую или эукариотическую клетку-хозяина, например, электропорацию, преципитацию фосфатом кальция, трансфекцию с использованием DEAE-декстрана и подобное. Несмотря на то что существует теоретическая возможность экспрессии антител по изобретению либо в прокариотических, либо в эукариотических клетках-хозяевах, наиболее предпочтительна экспрессия антител в эукариотических клетках и самое предпочтительное - клетках-хозяевах млекопитающих, поскольку такие эукариотические клетки и, в частности, клетки млекопитающих удобнее прокариотических клеток для сборки и секреции правильно скрученного и иммунологически активного антитела.

К предпочтительным клеткам-хозяевам млекопитающих для экспрессии рекомбинантного эпратузумаба для применения согласно способам по изобретению относятся клетки яичника китайского хомячка (клетки CHO), миеломы NSO, клетки COS и клетки SP2. При встраивании рекомбинантных экспрессирующих векторов, кодирующих гены антитела, в клетки-хозяева млекопитающих антитела получают путем культивирования клеток-хозяев в течение периода времени, достаточного для экспрессии антитела в клетках-хозяевах или более предпочтительно секреции антитела в культуральную среду, в которой клетки-хозяева подращивают. Антитела могут быть восстановлены из культуральной среды, используя стандартные способы очистки белка.

В предпочтительной системе для рекомбинантной экспрессии эпратузумаба рекомбинантный экспрессирующий вектор, кодирующий и тяжелую цепь антитела, и легкую цепь антитела, встраивают в клетки dhfr-CHO путем трансфекции, опосредованной фосфатом кальция. Для получения высоких уровней транскрипции генов в рекомбинантном экспрессирующем векторе каждый из генов тяжелой и легкой цепей антитела функционально связан с регуляторными элементами энхансером CMV/промотором AdMLP. Рекомбинантный экспрессирующий вектор также несет ген DHFR, который дает возможность отбора клеток CHO, которые были трансфицированы вектором, используя селекцию/амплификацию в присутствии метотрексата. Отобранные клетки-хозяева-трансформанты культивируют для экспрессии тяжелой и легкой цепей антитела, и интактное антитело восстанавливают из культуральной среды. Для получения рекомбинантного экспрессирующего вектора, трансфекции клеток-хозяев, отбора трансформантов, культивирования клеток-хозяев и восстановления антитела из культуральной среды используют стандартные молекулярно-биологические техники.

Предпочтительные композиции, подходящие для введения человеку для способов согласно вариантам осуществления изобретения, содержат эпратузумаб и фармацевтически приемлемый носитель, эксципиент или стабилизатор. К используемому в настоящем документе термину "фармацевтически приемлемый носитель" относятся любой и все растворители, диспергирующие среды, оболочки лекарственных препаратов, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотоничные и замедляющие всасывание агенты и подобное, которые физиологически совместимы и подходят для введения человеку для способов, описанных в настоящем документе. Приемлемые носители, эксципиенты или стабилизаторы нетоксичны для реципиентов в используемых дозировках и концентрациях, и к ним относятся буферы, такие как фосфат, цитрат и другие органические кислоты; антиоксиданты, к которым относятся аскорбиновая кислота и метионин; консерванты (такие как хлорид октадецилдиметилбензиламмония; хлорид гексаметония; хлорид бензалкония, хлорид бензетония; фенол, бутиловый или бензиловый спирт; алкилпарабены, такие как метил- или пропилпарабен; катехол; резорцинол; циклогексанол; 3-пентанол; и метакрезол); низкомолекулярные (не больше чем около 10 аминокислотных остатков) пептиды; белки, такие как сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; аминокислоты, такие как глицин, глутамин, аспарагин, гистидин, аргинин или лизин; моносахарины, дисахарины и другие углеводы, к которым относятся глюкоза, манноза или декстрины; хелирующие агенты, такие как EDTA; сахара, такие как сахароза, маннитол, трегалоза или сорбитол; солеобразующие противоионы, такие как натрий; комплексы металлов (например, комплексы Zn-белок) и/или неионные поверхностно-активные вещества, такие как TWEEN, PLURONICS или полиэтиленгликоль.

Терапевтические композиции обычно должны быть стерильными и устойчивыми в условиях производства и хранения. Композиция может быть смешана в форме раствора или высущенной замораживанием форме.

Эпратузумаб может быть использован для лечения аутоиммунных или воспалительных заболеваний в дозе и согласно схеме приема по изобретению, в частности ревматоидного артрита, ревматоидного спондилита, серонегативной спондилоартропатии, псориаза, псориатического артрита, системной красной волчанки, синдрома Шегрена, васкулита, аллергии, рассеянного склероза, диабета I типа, аутоиммунногоuveита и нефротического синдрома.

Под "содержащим" в контексте настоящего описания понимают включающий.

Технически подходящие варианты осуществления изобретения могут быть объединены.

Изобретение далее будет описано со ссылкой на следующие примеры, которые являются лишь иллюстративными и никоим образом не должны быть истолкованы как ограничивающие объем настоящего изобретения.

Пример 1.

Лечение пациентов, страдающих SLE, с активным заболеванием в рандомизированном дважды ежелом плацебо-контролируемом исследовании фазы IIb с диапазоном доз и схем приема по безопасности и эффективности эпратузумаба.

В этом исследовании 189 пациентов с активной SLE получали эпратузумаб согласно следующей схеме. 38 пациентов получали плацебо.

КоличествоПациентов	
38	Плацебо (PBS) внутривенно в 0, 1, 2 и 3 недели
39	Эпратузумаб в кумулятивной дозе 200 мг (100 мг внутривенно в 0 и 2 недели; плацебо в 1 и 3 недели)
38	Эпратузумаб в кумулятивной дозе 800 мг (400 мг внутривенно в 0 и 2 недели; плацебо в 1 и 3 недели)
37	Эпратузумаб в кумулятивной дозе 2400 мг (1200 мг внутривенно в 0 и 2 недели; плацебо в 1 и 3 недели)
37	Эпратузумаб в кумулятивной дозе 2400 мг (600 мг* внутривенно в 0, 1, 2 и 3 недели)
38	Эпратузумаб в кумулятивной дозе 3600 мг (1800 мг внутривенно в 0 и 2 недели; плацебо в 1 и 3 недели)

Эпратузумаб получали в линии клеток млекопитающих (клетки миеломы SP2/0), трансфицированной вектором, содержащим последовательность гуманизированного антитела. Продуцирующие антитело клетки подращивали в суспензии в управляемом биореакторе. Клетки собирали и антитело очищали, используя ряд хроматографических стадий. Процесс очистки включает большое число стадий инактивации и удаления для освобождения от вирусной, ретровирусной и бактериальной контаминации.

Эпратузумаб смешивали в буфере 0,04 М фосфат натрия-0,15 М хлорид натрия, pH 7,4 с полисорбатом 80 в концентрации 0,075%. Эпратузумаб использовали в виде стерильной прозрачной бесцветной жидкой диагностической формы, не содержащей консервантов, в пузырьках при концентрации белка от 9 до 11 мг/мл в фосфатно-забуференном солевом растворе (PBS) с 0,075% полисорбатом 80 в форме для однократного применения.

Эпратузумаб вводили внутривенно (i.v.) в виде медленной инфузии (≤ 1 ч). Эпратузумаб не должен вводиться в виде болюса. Если в процессе инфузии наблюдаются нежелательные реакции, то скорость вливания может быть замедлена, инфузия может быть прервана или остановлена по усмотрению лечащего врача.

Пациенты, принимающие участие в этом исследовании, имели средний балл активности заболевания (суммарный балл BILAG (где A=9) 15,2 и средний балл SLEDAI 14,8. До начала исследования у 70% пациентов было тяжелое активное заболевание SLE и 30% имели заболевание SLE умеренной активности.

Клинической конечной точкой исследования SL0007 был ответ, определенный по объединенному индексу ответа на 12 неделе исследования. Необходимо, чтобы все следующие критерии располагались для ответивших на лечение согласно объединенному индексу ответа.

Улучшение по шкале BILAG: необходимо, чтобы все баллы BILAG "A" (тяжелое состояние систем организма) в начале исследования улучшились до балла "B", "C" или "D", и необходимо, чтобы все баллы BILAG "B" (состояние систем организма умеренной тяжести) в начале лечения улучшились до балла "C" или "D".

Без ухудшения по шкале BILAG: балл BILAG не должен быть ухудшен в других системах организма, так чтобы не существовало новых баллов BILAG "A" или двух новых баллов BILAG "B".

Без ухудшения суммарного балла SLEDAI по сравнению с началом исследования.

Отсутствие ухудшения при оценке лечащим врачом общей активности заболевания, определенное как ухудшение меньше чем на 10% по 100 мм шкале VAS по сравнению с началом исследования.

К неудачам в лечении относят пациентов, которым добавляют или увеличивают дозу иммуносупрессантов или противомалярийных средств или увеличивают кортикостероидные средства выше уровня лечения до начала исследования или медленно снижают уровень.

Все варианты лечения эпратузумабом имеют повышенную степень ответа по сравнению с плацебо в первичной конечной точке, измеренной на 12 неделе. Клинически значимое различие в лечении по сравнению с плацебо достигалось для обоих вариантов введения эпратузумаба в кумулятивной дозе 2400 (600 мг один раз в неделю и 1200 мг один раз в две недели). 2400 мг, доставленные в виде 4 отдельных доз один раз в неделю, как правило, дают лучшие результаты, чем 2400 мг, получаемые в виде 2 отдельных доз один раз в две недели. Для двух вариантов эпратузумаба в низкой дозе 200 мг, 800 мг и максимальной дозе 3600 мг не показано клинически значимого различия степени ответа по сравнению с плацебо, эпратузумаб хорошо переносился, и не идентифицировалось существенных новых признаков опасности среди данных по побочным реакциям. Лечение эпратузумабом дало схожую частоту побочных реакций, реакций на инфузию, тяжелых побочных реакций и инфекционных заболеваний по сравнению с плацебо. Более того, определялась низкая частота появления антител человека против эпратузумаба (у 3 из 187 подвергнутых воздействию пациентов наблюдалось антитело человека против эпратузумаба во время фазы лечения исследования).

Эквиваленты: специалисту в данной области будет понятно или он сможет установить, используя не более чем принятное экспериментирование, большое число эквивалентов конкретных вариантов осуществления изобретения, описанных в настоящем документе. Полагают, что такие эквиваленты охватываются последующей формулой изобретения.

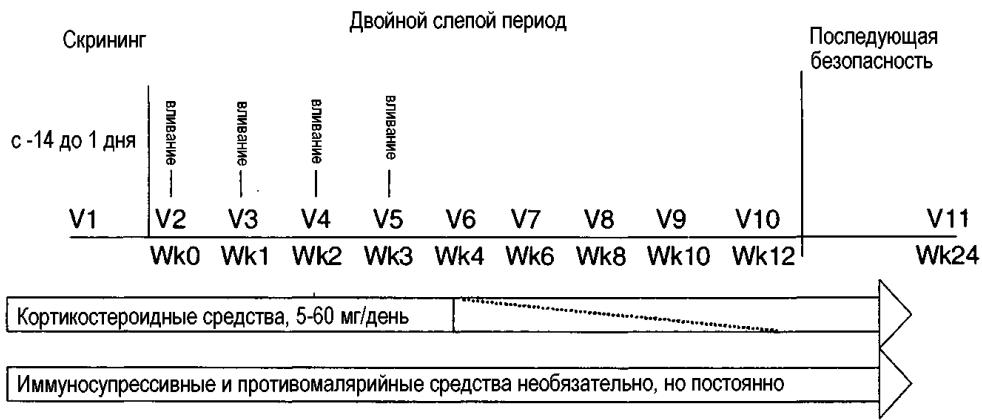
Ссылки

- Browning,J.L. (2006). B cells move to centre stage: novel opportunities for autoimmune disease treatment. *Nat Rev Drug Discov* 5, 564-576.
- Eisenberg,R. (2009). Why can't we find a new treatment for SLE? *J Autoimmun.* 32, 223-230.
- Hawker,G., Gabriel,S., Bombardier,C., Goldsmith,C., Caron,D., and Gladman,D. (1993). A reliability study of SLEDAI: a disease activity index for systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 20, 657-660.
- Isenberg,D.A., Rahman,A., Allen,E., Farewell,V., Akil,M., Bruce,I.N., D'Cruz,D., Griffiths,B., Khamashta,M., Maddison,P., McHugh,N., Snaith,M., Teh,L.S., Yee,C.S., Zoma,A., and Gordon,C. (2005). BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 44, 902-906.
- Leung,S.O., Goldenberg,D.M., Dion,A.S., Pellegrini,M.C., Shevitz,J., Shih,L.B., and Hansen,H.J. (1995). Construction and characterization of a humanized, internalizing, B-cell (CD22)-specific, leukemia/lymphoma antibody, LL2. *Mol Immunol* 32, 1413-1427.
- Leung,S.O., Shevitz,J., Pellegrini,M.C., Dion,A.S., Shih,L.B., Goldenberg,D.M., and Hansen,H.J. (1994). Chimerization of LL2, a rapidly internalizing antibody specific for B cell lymphoma. *Hybridoma J3*, 469-476.
- Pawlak-Byczkowska,E.J., Hansen,H.J., Dion,A.S., and Goldenberg,D.M. (1989). Two new monoclonal antibodies, EPB-1 and EPB-2, reactive with human lymphoma. *Cancer Res* 49, 4568-4577.
- Steinfeld,S.D., Tant,L., Burmester,G.R., Teoh,N.K., Wegener,W.A., Goldenberg,D.M., and Pradier,O. (2006). Epratuzumab (humanised anti-CD22 antibody) in primary Sjogren's syndrome: an open-label phase I/II study. *Arthritis Res Ther* 8, R129.
- Steinfeld,S.D. and Youinou,P. (2006). Epratuzumab (humanised anti-CD22 antibody) in autoimmune diseases. *Expert Opin Biol Ther* 6, 943-949.

- Browning,J.L. (2006). B cells move to centre stage: novel opportunities for autoimmune disease treatment. *Nat Rev Drug Discov* 5, 564-576.
- Eisenberg,R. (2009). Why can't we find a new treatment for SLE? *J Autoimmun.* 32, 223-230.
- Hawker,G., Gabriel,S., Bombardier,C., Goldsmith,C., Caron,D., and Gladman,D. (1993). A reliability study of SLEDAI: a disease activity index for systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 20, 657-660.
- Isenberg,D.A., Rahman,A., Allen,E., Farewell,V., Akil,M., Bruce,I.N., D'Cruz,D., Griffiths,B., Khamashta,M., Maddison,P., McHugh,N., Snaith,M., Teh,L.S., Yee,C.S., Zoma,A., and Gordon,C. (2005). BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 44, 902-906.
- Leung,S.O., Goldenberg,D.M., Dion,A.S., Pellegrini,M.C., Shevitz,J., Shih,L.B., and Hansen,H.J. (1995). Construction and characterization of a humanized, internalizing, B-cell (CD22)-specific, leukemia/lymphoma antibody, LL2. *Mol Immunol* 32, 1413-1427.
- Leung,S.O., Shevitz,J., Pellegrini,M.C., Dion,A.S., Shih,L.B., Goldenberg,D.M., and Hansen,H.J. (1994). Chimerization of LL2, a rapidly internalizing antibody specific for B cell lymphoma. *Hybridoma* 13, 469-476.
- Pawlak-Byczkowska,E.J., Hansen,H.J., Dion,A.S., and Goldenberg,D.M. (1989). Two new monoclonal antibodies, EPB-1 and EPB-2, reactive with human lymphoma. *Cancer Res* 49, 4568-4577.
- Steinfeld,S.D., Tant,L., Burmester,G.R., Teoh,N.K., Wegener,W.A., Goldenberg,D.M., and Pradier,O. (2006). Epratuzumab (humanised anti-CD22 antibody) in primary Sjogren's syndrome: an open-label phase I/II study. *Arthritis Res Ther* 8, R129.
- Steinfeld,S.D. and Youinou,P. (2006). Epratuzumab (humanised anti-CD22 antibody) in autoimmune diseases. *Expert Opin Biol Ther* 6, 943-949.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

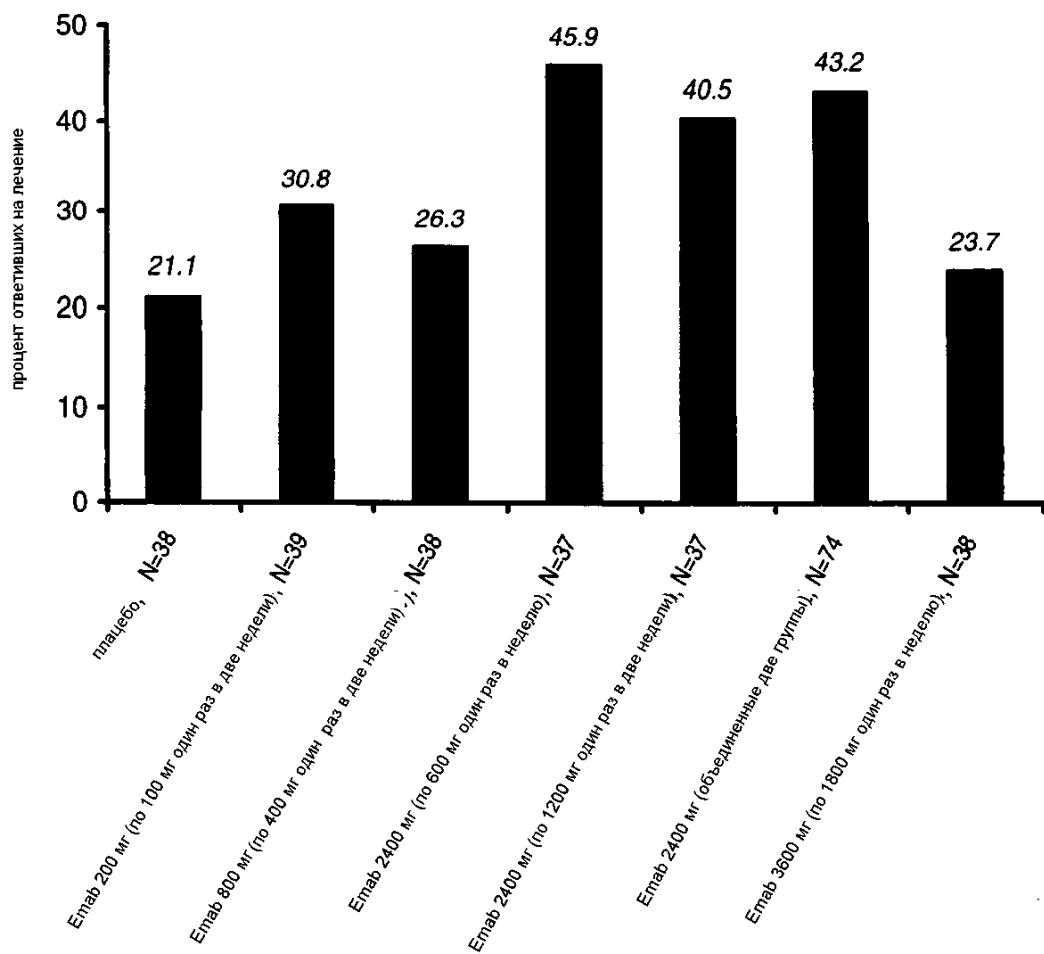
- Способ лечения системной красной волчанки эпратузумабом, где курс лечения составляет 12 недель, включающий 1) первые четыре недели с введением эпратузумаба, 2) последующие 8 недель без введения эпратузумаба, где эпратузумаб вводят в фиксированной дозе 600 мг один раз в неделю 4 раза в кумулятивной дозе 2400 мг эпратузумаба с последующим повторением курса лечения.
- Способ лечения системной красной волчанки эпратузумабом, включающий курс лечения, представляющий собой курс лечения из 12 недель, включающий 1) 4 первые недели с введением эпратузумаба, 2) 8 последующих недель без введения эпратузумаба, где эпратузумаб вводят в фиксированной дозе 1200 мг один раз в две недели в кумулятивной дозе 2400 мг эпратузумаба с последующим повторением курса лечения.
- Способ по п.1 или 2, где эпратузумаб вводят внутривенно.
- Способ по п.3, где эпратузумаб вводят в концентрации 10 мг/мл.
- Способ по любому из пп.1-4, где эпратузумаб вводят подкожно.
- Способ по любому из пп.1-4, где эпратузумаб вводят внутримышечно.



Фиг. 1

	Плацебо	Эпратузумаб 200 мг (по 100 мг раз в две недели)	Эпратузумаб 800 мг (по 400 мг раз в две недели)	Эпратузумаб 2400 мг (по 600 мг один раз в неделю)	Эпратузумаб 2400 мг (по 1200 мг раз в две недели)	Эпратузумаб 3600 мг (по 1800 мг раз в две недели)
Пациенты	38	39	38	37	37	38
Визит 10, неделя 12, Процент ответивших ^b	8 21.1%	12 30.8%	10 26.3%	17 45.9%	15 40.5%	9 23.7%
Отличие в степени ответа по сравнению с плацебо		9.7	5.3	24.9	19.5	2.6
95% CI		-9.7, 29.2	-13.8, 24.3	4.3, 45.5	-1, 39.9	-16.1, 21.4

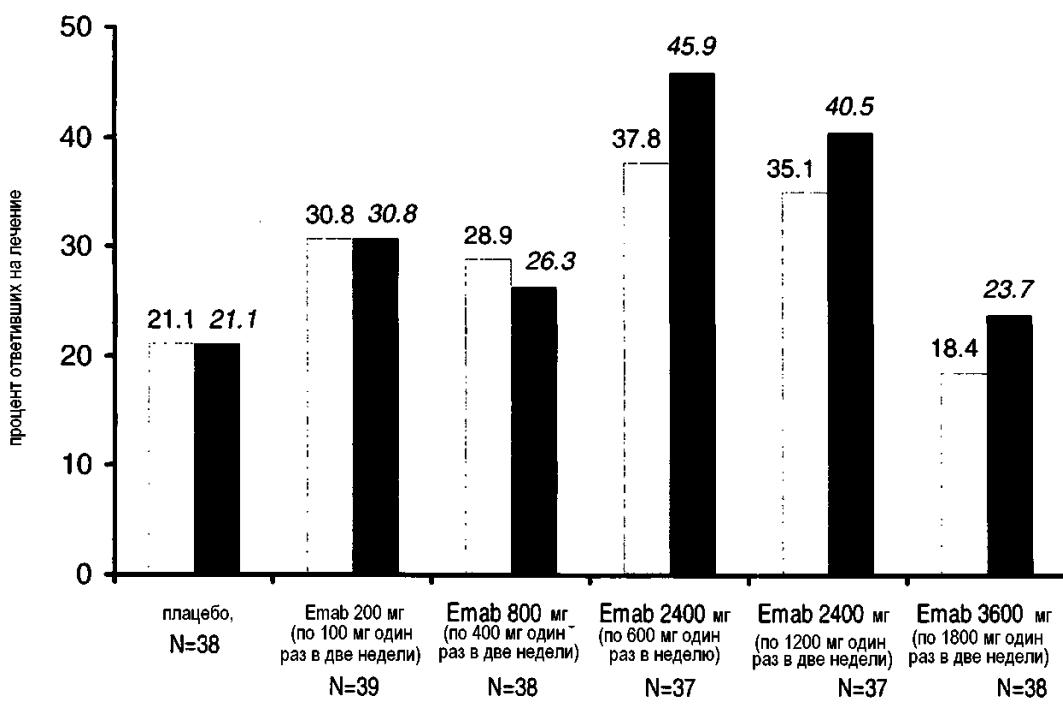
Фиг. 2



Фиг. 3

	Плацебо N=38	Эпратузумаб 200 мг (по 100 мг раз в две недели)	Эпратузумаб 800 мг (по 400 мг раз в две недели)	Эпратузумаб 2400 мг (по 600 мг один раз в неделю)	Эпратузумаб 2400 мг (по 1200 мг раз в две недели)	Эпратузумаб 3600 мг (по 1800 мг раз в две недели)
Ответившие на лечение Процент ответивших на лечение	8 (21.1%)	12 (30.8%)	10 (26.3%)	17 (45.9%)	15 (40.5%)	9 (23.7%)
величина P (весь тест)	0.148					
Вероятность успешного исхода по сравнению с плацебо		1.65	1.34	3.17	2.57	1.16
95% CI		0.59, 4.66	0.46, 3.87	1.14, 8.79	0.92, 7.12	0.39, 3.42
OR доза-эффект	1.01					
95%CI	0.97, 1.06					

Фиг. 4



ФИГ. 5

	Плацебо N=38	Эпратузумаб 200 мг (по 100 мг раз в две недели) N=39	Эпратузумаб 800 мг (по 400 мг раз в две недели) N=38	Эпратузумаб 2400 мг (по 600 мг один раз в неделю) N=37	Эпратузумаб 2400 мг (по 1200 мг раз в две недели) N=37	Эпратузумаб 3600 мг (по 1800 мг раз в две недели) N=39
Визит 10, неделя 12 Процент ответивших на лечение	8/38 21.1%	12/39 30.8%	12/38 31.6%	18/37 48.6%	15/37 40.5%	9/38 23.7%
Величина Р (вест тест)	0.125					
Вероятность успешного исхода против плацебо		1.67	1.72	3.51	2.54	1.16
95% CI		0.59, 4.69	0.61, 4.87	1.27, 9.72	0.92, 7.05	0.39, 3.42

ФИГ. 6

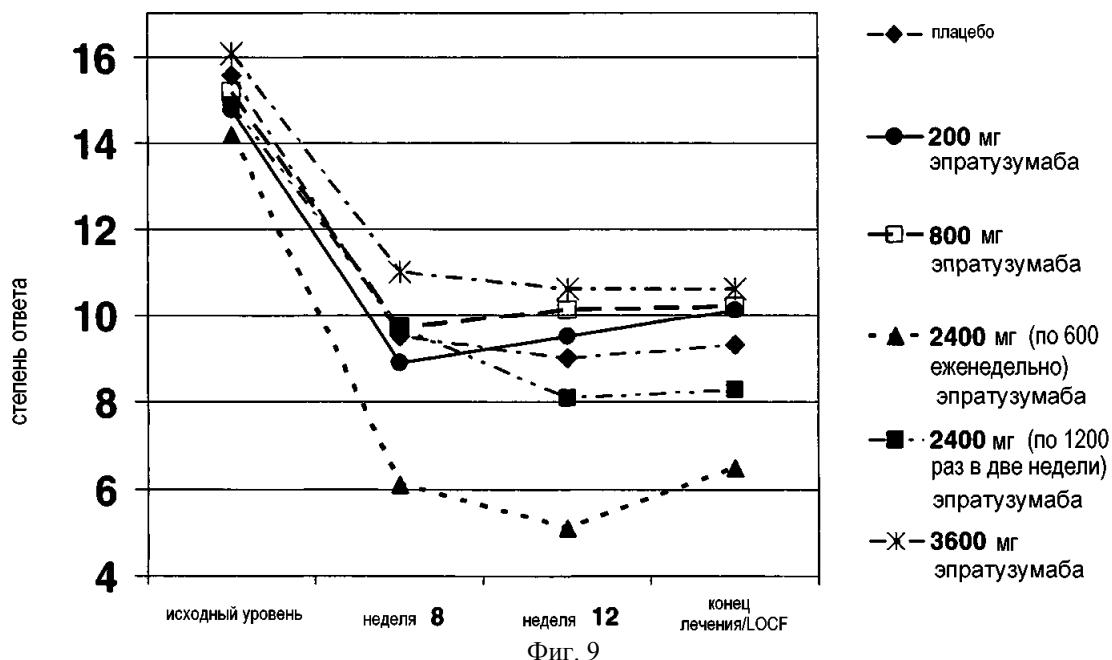
	Плацебо	Эпратузумаб 200 мг (по 100 мг раз в две недели)	Эпратузумаб 800 мг (по 400 мг раз в две недели)	Эпратузумаб 2400 мг (по 600 мг один раз в неделю)	Эпратузумаб 2400 мг (по 1200 мг раз в две недели)	Эпратузумаб 3600 мг (по 1800 мг раз в две недели)
пациенты	38	39	38	37	37	38
визит 8, неделя 8	9/37 24.3%	12/35 34.3%	12/33 36.4%	15/30 50.0%	14/35 40.0%	8/36 22.2%
визит 10, неделя 12	11/36 30.6%	12/33 36.4%	11/32 34.4%	18/29 62.1%	15/34 44.1%	10/35 28.6%
завершение лечения LOCF	11/38 28.9%	13/39 33.3%	13/38 34.2%	19/37 51.4%	15/37 40.5%	10/38 26.3%

ФИГ. 7

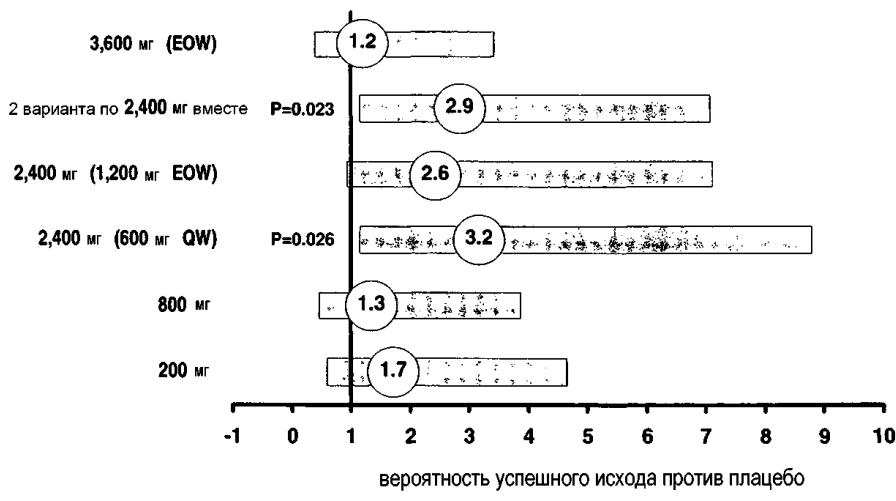
026902

	Плацебо N=38	Эпратузумаб 200 мг (по 100 мг раз в две недели) N=39	Эпратузумаб 800 мг (по 400 мг раз в две недели) N=38	Эпратузумаб 2400 мг (по 600 мг один раз в неделю) N=37	Эпратузумаб 2400 мг (по 1200 мг раз в две недели) N=37	Эпратузумаб 3600 мг (по 1800 мг раз в две недели) N=39
неделя 12 CFB	-5.4	-4.3	-4.8	-9.0	-6.1	-4.9
отличие от плацебо		1.1	0.6	-3.6	-0.8	0.5
величина Р		0.401 (-1.4, 3.6)	0.652 (-2.0, 3.1)	0.008 (-6.2, -0.9)	0.554 (-3.3, 1.8)	0.710 (-2.0, 3.0)

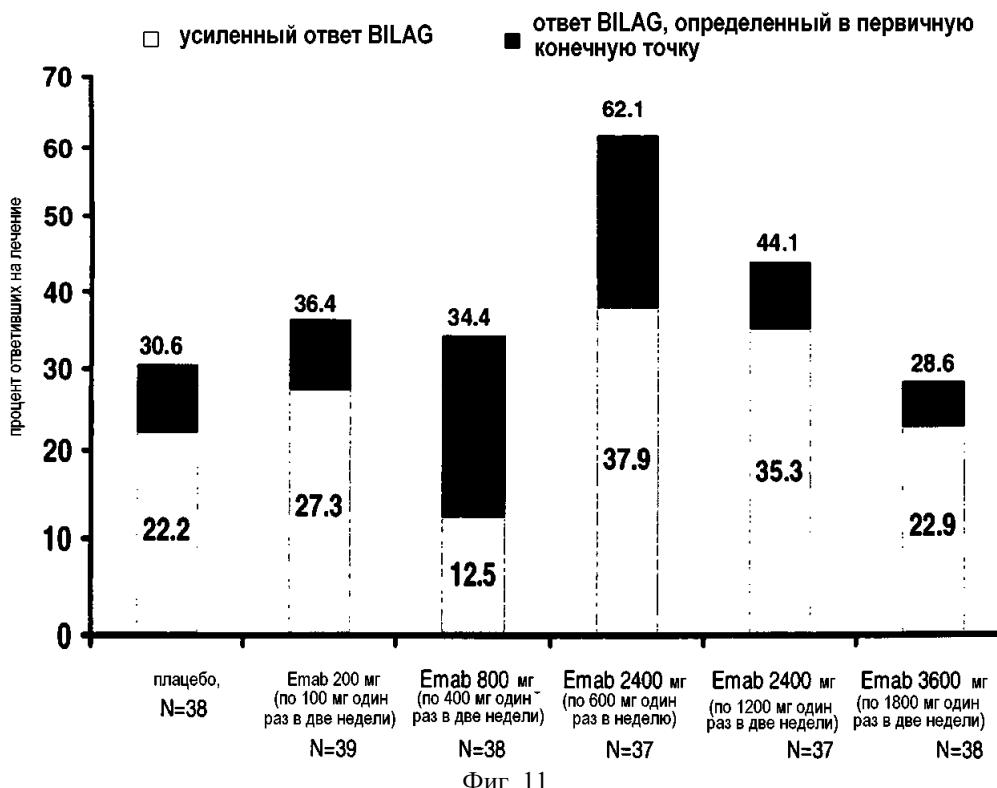
Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10



Фиг. 11

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTMSCKSQSVLYSANHKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSR
 FSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCHQYLSSWTGGGTKVQIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT
 ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLSKADYEKHKVYACEV
 THQGLSSPVTKSFNRGEC

Фиг. 12

QVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKASGYTFTSYWLHWVRQAPGQGLEWIGYINPRNDYTEYNQNFSDK
 ATITADESTNTAYMELSSLRSEDTAFYFCARRDITTFYWQGTTTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST
 SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
 NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPGPCPAPELLGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
 DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
 SKAKGQPREPQVTLPSSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS
 FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPKG

Фиг. 13



Евразийская патентная организация, ЕАПО

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2