

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 914 781**

51 Int. Cl.:

C07K 16/18 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.06.2017 PCT/US2017/040289**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.01.2018 WO18005967**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2017 E 17740200 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.05.2022 EP 3478713**

54 Título: **Composiciones para el tratamiento de la amiloidosis**

30 Prioridad:

30.06.2016 US 201662357151 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

16.06.2022

73 Titular/es:

**PROTHENA BIOSCIENCES LIMITED (100.0%)
77 Sir John Rogerson's Quay, Block C Grand
Canal Docklands
Dublin 2, D02 VK60, IE**

72 Inventor/es:

**KINNEY, GENE G.;
GUTHRIE, SPENCER D. y
KOLLER, MARTIN**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 914 781 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones para el tratamiento de la amiloidosis

5 **Campo técnico**

La presente divulgación se refiere a los campos técnicos de inmunología y medicina.

10 **Antecedentes de la invención**

10 La amiloidosis AL o amiloidosis primaria, implica un trastorno hematológico causado por células plasmáticas clonales que producen cadenas ligeras de inmunoglobulina plegadas de manera incorrecta. La producción en exceso de cadenas ligeras plegadas de manera incorrecta por células plasmáticas da como resultado una proteína AL (amiloide) anómala en los tejidos y órganos de individuos con amiloidosis AL. Las características clínicas de la amiloidosis AL incluyen una diversidad de síntomas y disfunciones orgánicas que pueden incluir disfunción cardíaca, renal y hepática, 15 afectaciones gastrointestinales, neuropatías y macroglosia. Los mecanismos por los cuales las cadenas ligeras de inmunoglobulina amiloidogénica dan como resultado disfunciones orgánicas no están bien caracterizados, sin embargo, se ha teorizado que los depósitos amiloides y los agregados prefibrilares pueden contribuir a producir efectos citotóxicos en órganos, observados en pacientes con amiloidosis AL. La amiloidosis AL es una entidad patológica propia, aunque la amiloidosis AL puede ocurrir simultáneamente en un pequeño subconjunto (hasta el 15 %) de 20 pacientes con mieloma múltiple.

La amiloidosis AL es un trastorno raro con una incidencia estimada de 8 por cada 1.000.000 de personas. Solo se notifican de 1200 a 3200 nuevos casos de amiloidosis AL cada año en Estados Unidos. Dos tercios de los pacientes 25 con amiloidosis AL son varones y menos del 5 % de los pacientes tienen menos de 40 años de edad. Las causas y orígenes de la amiloidosis AL siguen siendo mal comprendidas.

El tratamiento actual de los pacientes con amiloidosis AL tiene como objetivo reducir o eliminar el trastorno de la médula ósea, es decir, las células plasmáticas que son responsables de producir las cadenas ligeras, limitando o 30 deteniendo de este modo la producción de amiloide. Las opciones de tratamiento más agresivas incluyen el trasplante de citoblastos y dosis elevadas de quimioterapia para aquellos pacientes que puedan tolerarla. Otras pautas de tratamiento incluyen combinaciones de fármacos usadas a menudo para tratar neoplasias hematológicas, tales como melfalán, prednisona, dexametasona e inhibidores del proteosoma tales como bortezomib, en un intento de reducir la producción de cadenas ligeras. No se han homologado actualmente tratamientos para la amiloidosis AL que se dirijan 35 directamente a formas potencialmente tóxicas de las proteínas amiloidogénicas. Aunque algunas opciones de tratamiento pueden mejorar parte de la morbilidad asociada con la amiloidosis AL, ninguna ha demostrado mejorar la neuropatía periférica, restaurar la función neural perdida, o lograr constantemente tasas de respuesta cardíaca o renal superiores al 40 %.

40 Una forma diferente de amiloidosis sistémica, amiloidosis AA o amiloidosis secundaria, ocurre "secundariamente" como resultado de otra enfermedad, como enfermedades inflamatorias crónicas (por ejemplo, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante) o infecciones crónicas (por ejemplo, tuberculosis u osteomielitis). En la amiloidosis secundaria, la proteína amiloide que se deposita es la proteína amiloide A, derivada de un amiloide A sérico de proteína de fase aguda. El tratamiento de la amiloidosis secundaria está dirigido a tratar la enfermedad subyacente.

45 Por tanto, existe la necesidad de terapias que no solo desaceleren la progresión sino que también mejoren la función cardíaca, renal y/o neural en pacientes con amiloidosis AL o amiloidosis AA. La presente divulgación se relaciona con el tratamiento de dichos pacientes con formulaciones farmacéuticas de anticuerpos 2A4 y 7D8, y versiones quiméricas y humanizadas de los mismos, que muestran una alta afinidad de unión a los amiloides AL debido a un epítipo 50 inmunogénico compartido de las formas patológicas de estas proteínas.

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, vol. 34, n.º 10, abril de 2016, páginas 1097-1103, es un estudio de fase I/II relacionado con el uso de NEOD001 en pacientes con amiloidosis dirigido principalmente a determinar la dosificación 55 óptima.

55 **Sumario de la invención**

La invención a la que pertenece la presente invención se expone en las reivindicaciones adjuntas a esta descripción.

60 La divulgación técnica detallada que se expone a continuación puede, en algunos aspectos, ir más allá de la divulgación de la invención *per se* y puede también proporcionar unos antecedentes técnicos para desarrollos técnicos relacionados. Se apreciará que los antecedentes técnicos adicionales no pretenden definir la invención (la cual se define exclusivamente por las reivindicaciones adjuntas), sino más bien situarla en un contexto técnico más amplio. En consecuencia, se apreciará que el término "realizaciones" refleja un detalle específico de la divulgación y "los 65 elementos de los antecedentes técnicos adicionales" no pretenden definir como parte de la invención aspectos que no están dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

La presente divulgación se refiere a métodos para mejorar la función cardíaca, renal y/o neural en pacientes que tienen amiloidosis AL. En un aspecto, la divulgación se refiere a un método para tratar a un paciente con neuropatía periférica asociada con amiloidosis AL, que comprende administrar una dosificación eficaz de una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que compite por unirse al péptido amiloide A humano con el anticuerpo 2A4 (Número de registro de la ATCC 9662), mejorando así la neuropatía en el paciente.

En algunos aspectos de la presente divulgación, la neuropatía periférica en tales pacientes mejora o se revierte. En algunos aspectos, la función neural se restablece en tales pacientes. En algunos aspectos, se logra una tasa de respuesta cardíaca y/o renal superior al 30 % en una población de pacientes diagnosticados con amiloidosis AL. En algunos aspectos, el paciente puede haber recibido previamente uno o más tratamientos para la amiloidosis AL. Tal paciente puede, o no, haber experimentado una mejora cardíaca y/o renal como resultado de dicho tratamiento. Tal paciente puede recibir un anticuerpo como se describe en el presente documento para tratar, retardar, detener o revertir la progresión de la neuropatía periférica asociada con la amiloidosis AL en el paciente. Un régimen de tratamiento de acuerdo con las enseñanzas del presente documento puede requerir ventajosamente que se administre menos anticuerpo al paciente de lo que sería necesario para ver mejoras en la función cardíaca y/o renal (si las hay).

La presente divulgación también se refiere a un anticuerpo para su uso en métodos para mejorar la función cardíaca, renal y/o neural en pacientes que tienen amiloidosis AL. En un aspecto, la divulgación se refiere a un anticuerpo que compite por unirse al péptido amiloide A humano con el anticuerpo 2A4 (Número de registro de la ATCC 9662) para su uso en un método para tratar a un paciente con neuropatía periférica asociada con amiloidosis AL.

La presente divulgación también se refiere al uso de un anticuerpo en un método para mejorar la función cardíaca, renal y/o neural en pacientes que tienen amiloidosis AL. En un aspecto, la divulgación se refiere al uso de un anticuerpo que compite por unirse al péptido amiloide A humano con el anticuerpo 2A4 (Número de registro de la ATCC 9662) en un método para tratar a un paciente con neuropatía periférica asociada con amiloidosis AL.

La presente divulgación también se refiere al uso de un anticuerpo en la fabricación de un medicamento para mejorar la función cardíaca, renal y/o neural en pacientes que tienen amiloidosis AL. En un aspecto, la divulgación se refiere al uso de un anticuerpo que compite por unirse al péptido amiloide A humano con el anticuerpo 2A4 (Número de registro de la ATCC 9662) en la fabricación de un medicamento para tratar a un paciente con neuropatía periférica asociada con amiloidosis AL.

La presente divulgación también se refiere a un método para tratar de forma independiente la neuropatía periférica en un paciente con amiloidosis AL, que comprende administrar un anticuerpo que compite por unirse al péptido amiloide A humano con el anticuerpo 2A4 (Número de registro de la ATCC 9662), en donde (a) el paciente presenta neuropatía periférica; (b) el paciente no ha mostrado ninguna respuesta cardíaca a dicha dosis cuando se le administró previamente; (c) el paciente no ha mostrado ninguna respuesta renal a dicha dosis cuando se le administró previamente; (d) el paciente recibió previamente tratamiento con un agente diferente que no afectó a la neuropatía periférica del paciente; y/o (e) el paciente está recibiendo tratamiento con un agente diferente que no afecta a la neuropatía periférica del paciente.

La presente divulgación también se refiere a un anticuerpo que compite por unirse al péptido amiloide A humano con el anticuerpo 2A4 (Número de registro de la ATCC 9662) en un método para tratar de forma independiente la neuropatía periférica en un paciente con amiloidosis AL, en donde el paciente tiene uno o más de (a)-(e) descritos anteriormente.

La presente divulgación también se refiere al uso de un anticuerpo que compite por unirse al péptido amiloide A humano con el anticuerpo 2A4 (Número de registro de la ATCC 9662) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento independiente de un paciente con neuropatía periférica asociada con la amiloidosis AL, en donde el paciente tiene uno o más de (a)-(e) descritos anteriormente.

La presente divulgación también se refiere al uso de un anticuerpo que compite por unirse al péptido amiloide A humano con el anticuerpo 2A4 (Número de registro de la ATCC 9662) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento independiente de un paciente con neuropatía periférica asociada con la amiloidosis AL, en donde el paciente tiene uno o más de (a)-(e) descritos anteriormente.

En algunos aspectos de la presente divulgación, algunos anticuerpos pueden unirse específicamente a un epítipo que comprende AEDS (SEQ ID NO: 18). Algunos anticuerpos comprenden tres CDR de una región variable de la cadena ligera y/o tres CDR de una región variable de la cadena pesada del anticuerpo 2A4 o 7D8. Por ejemplo, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena ligera y/o una región variable de la cadena pesada del anticuerpo 2A4 o 7D8 o el anticuerpo es una versión quimérica o humanizada del anticuerpo 2A4 o 7D8 o un fragmento de unión a antígeno del mismo.

En algunos aspectos de la presente divulgación, el anticuerpo se formula y/o se administra como una formulación farmacéutica que no solo comprende el anticuerpo, sino que también comprende un tampón de histidina, trehalosa,

polisorbato 20 y puede formularse dentro de un intervalo de pH particular. En algunos aspectos de la divulgación, la formulación farmacéutica se administra por vía intravenosa o subcutánea al paciente en intervalos de tiempo y dosificaciones particulares. Dichos intervalos de tiempo y dosificaciones pueden estar predeterminados y/o pueden ajustarse en base a mejoras medibles en la función neural u otros indicios de neuropatía periférica (p. ej., NIS-LL).

5

Breve descripción de los dibujos

Las Figuras 1A-1B muestran la respuesta del biomarcador funcional cardíaco en pacientes con amiloidosis AL tratados con NEOD001.

10 Las Figuras 2A-2B muestran la respuesta del biomarcador funcional renal en pacientes con amiloidosis AL tratados con NEOD001.

La Figura 3 muestra la progresión de la neuropatía periférica en pacientes con amiloidosis ATTR tratados con Tafamidis o Diflunisal.

15 Las figuras 4A-4B muestran el cambio de puntos y el cambio porcentual, respectivamente, en NIS-LL de pacientes tratados con NEOD001.

La Figura 5 muestra la respuesta de la neuropatía periférica en pacientes con amiloidosis AL tratados con NEOD001.

Descripción detallada de la invención

20

La presente divulgación se refiere a la mejora de la función cardíaca, renal y/o neural en pacientes que tienen amiloidosis AL. Algunos de tales aspectos de la divulgación se refieren a la mejora de la neuropatía periférica en dichos pacientes. Algunos aspectos de la divulgación se refieren a la inversión de la progresión de la neuropatía periférica y algunos aspectos de la divulgación se refieren a la restauración de alguna función neural en dichos
25 pacientes. Algunos aspectos de la divulgación se refieren a lograr una tasa de respuesta cardíaca y/o renal superior al 30 % en una población de pacientes diagnosticados con amiloidosis AL. Algunos pacientes no han mostrado una respuesta de la neuropatía pero han mostrado una respuesta cardíaca y/o renal superior al 30 %, por ejemplo, superior al 40 %.

30 Algunos aspectos de la divulgación se relacionan con un método para tratar a un paciente con neuropatía periférica asociada con amiloidosis AL, que comprende administrar un anticuerpo que compite por unirse al péptido amiloide A humano con el anticuerpo 2A4 (Número de registro de la ATCC 9662), mejorando así la neuropatía en el paciente.

35 Algunos aspectos de la divulgación se refieren a un anticuerpo que compite por unirse al péptido amiloide A humano con el anticuerpo 2A4 (Número de registro de la ATCC 9662) o el anticuerpo 7D8 (Número de registro de la ATCC PTA-9468) para su uso en métodos para mejorar la función cardíaca, renal y/o neural en pacientes que tienen amiloidosis AL.

Algunos aspectos de la divulgación se refieren al uso de un anticuerpo que compite por unirse al péptido amiloide A humano con el anticuerpo 2A4 (Número de registro de la ATCC 9662) en un método para tratar a un paciente con
40 neuropatía periférica asociada con amiloidosis AL.

Algunos aspectos de la divulgación se refieren al uso de un anticuerpo que compite por unirse al péptido A amiloide humano con el anticuerpo 2A4 (Número de registro de la ATCC 9662) en la fabricación de un medicamento para el
45 tratamiento de un paciente con neuropatía periférica asociada con amiloidosis AL.

Algunos aspectos de la divulgación se refieren a un método para tratar de forma independiente la neuropatía periférica en un paciente con amiloidosis AL, que comprende administrar un anticuerpo que compite por unirse al péptido amiloide A humano con el anticuerpo 2A4 (Número de registro de la ATCC 9662), en donde (a) el paciente presenta neuropatía periférica; (b) el paciente no ha mostrado ninguna respuesta cardíaca a dicha dosis cuando se le administró
50 previamente; (c) el paciente no ha mostrado ninguna respuesta renal a dicha dosis cuando se le administró previamente; (d) el paciente recibió previamente tratamiento con un agente diferente que no afectó a la neuropatía periférica del paciente; y/o (e) el paciente está recibiendo tratamiento con un agente diferente que no afecta a la neuropatía periférica del paciente.

55 Algunos aspectos de la divulgación se relacionan con un anticuerpo que compite por unirse al péptido A amiloide humano con el anticuerpo 2A4 (Número de registro de la ATCC 9662) en un método para tratar de forma independiente la neuropatía periférica en un paciente con amiloidosis AL, en donde el paciente tiene uno o más de (a)-(e) descritos anteriormente.

60 Algunos aspectos de la divulgación se relacionan con el uso de un anticuerpo que compite por unirse al péptido A amiloide humano con el anticuerpo 2A4 (Número de registro de la ATCC 9662) en un método de tratamiento independiente de un paciente con neuropatía periférica asociada con amiloidosis AL, en donde el paciente tiene uno o más de (a)-(e) descritos anteriormente.

65 Algunos aspectos de la divulgación se relacionan con el uso de un anticuerpo que compite por unirse al péptido A amiloide humano con el anticuerpo 2A4 (número de registro de la ATCC 9662) en la fabricación de un medicamento

para el tratamiento independiente de un paciente con neuropatía periférica asociada con amiloidosis AL, en donde el paciente tiene uno o más de (a)-(e) descritos anteriormente.

Algunos aspectos de la divulgación se relacionan con anticuerpos particulares o fragmentos de unión a antígeno de los mismos. En algunos aspectos, el anticuerpo es una versión humanizada de 2A4. En algunos aspectos, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena ligera que comprende tres regiones determinantes de la complementariedad que se muestran como SEQ ID NOS: 6, 7 y 8, y una región variable de la cadena pesada que comprende tres regiones determinantes de la complementariedad que se muestran como SEQ ID NOS: 9, 10 y 11. En algunos aspectos, la región variable de la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra como SEQ ID NO:4. En algunos aspectos, en donde la región variable de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra como SEQ ID NO:5. En algunos aspectos, la región variable de la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra como SEQ ID NO: 4 y la región variable de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra como SEQ ID NO: 5. En algunos aspectos, el anticuerpo es un Fab, Fab', F(ab')₂, F(ab)c, Dab, nanocuerpo o Fv.

Algunos aspectos de la divulgación se relacionan con formulaciones farmacéuticas, p. ej., formulaciones farmacéuticas que comprenden a) el anticuerpo en una concentración dentro del intervalo de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml; b) tampón de histidina en una concentración dentro del intervalo de aproximadamente 20 mM a aproximadamente 30 mM; c) trehalosa en una concentración dentro del intervalo de aproximadamente 210 mM a aproximadamente 250 mM; y d) polisorbato 20 en una concentración dentro del intervalo de aproximadamente el 0,005 % a aproximadamente el 0,05 % en peso; y la formulación se caracteriza por un pH dentro del intervalo de aproximadamente 6 a aproximadamente 7. En algunos aspectos, a) el anticuerpo está presente en una concentración de aproximadamente 50 mg/ml; b) el tampón de histidina está presente en una concentración de aproximadamente 25 mM; c) la trehalosa está presente en una concentración de aproximadamente 230 mM; d) el polisorbato 20 está presente en una concentración de aproximadamente 0,2 g/l; y el pH es de aproximadamente 6,5.

Algunos aspectos de la divulgación se relacionan con la dosificación y las pautas de tratamiento. En algunos aspectos, la dosificación es de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg y el anticuerpo se administra por vía intravenosa o subcutánea con una frecuencia de aproximadamente semanal a aproximadamente trimestral. En algunos aspectos, la dosificación es de aproximadamente 24 mg/kg y el anticuerpo se administra por vía intravenosa cada 28 días. En algunos aspectos, la duración del tratamiento es al menos de 9 meses. En algunos aspectos, la duración del tratamiento es al menos de 12 meses. En algunos aspectos, la duración del tratamiento es eficaz para lograr o mantener un aumento de menos de 2 puntos en NIS-LL con respecto al valor inicial. En algunos aspectos, la duración es eficaz para lograr o mantener al menos una disminución del 10 % en NIS-LL con respecto al valor inicial. En algunos aspectos, la duración es eficaz para lograr o mantener al menos una disminución del 23 % en NIS-LL con respecto al valor inicial. En algunos aspectos, la duración es eficaz para lograr o mantener al menos una disminución del 35 % en NIS-LL con respecto al valor inicial. En algunos aspectos, la duración es eficaz para lograr o mantener al menos una disminución del 50 % en NIS-LL con respecto al valor inicial. En algunos aspectos, la duración es eficaz para lograr o mantener al menos una disminución del 75 % en NIS-LL con respecto al valor inicial. En algunos aspectos, la duración es eficaz para lograr o mantener al menos una disminución del 30 % y 300 pg/ml en NT-proBNP.

En algunos aspectos de la divulgación, el paciente recibió previamente tratamiento con un agente diferente, p. ej., melfalán, prednisona, dexametasona, bortezomib, ciclofosfamida, lenalidomida, doxorubicina o una combinación de los mismos. En algunos aspectos, el paciente recibió previamente tratamiento con CRD, PomDex, CyBorD, BMDex, MDex, LDex, CLD o bortezomib. En algunos aspectos, el paciente recibió tratamiento con trasplante autólogo. En algunos aspectos, el paciente presentó un síntoma diferente a la neuropatía periférica. En algunos aspectos, el paciente presentó neuropatía periférica. En algunos aspectos, el paciente no ha mostrado ninguna respuesta cardíaca o renal a dicha dosis cuando se le administró previamente.

I. Definiciones

El término "anticuerpo" incluye anticuerpos intactos y fragmentos de unión a antígeno de los mismos. Típicamente, los fragmentos compiten con el anticuerpo intacto a partir del cual se derivaron por la unión específica a la diana incluyendo las cadenas pesadas separadas, cadenas ligeras de Fab, Fab', F(ab')₂, F(ab)c, Dabs, nanocuerpos y Fv. Se pueden producir fragmentos mediante técnicas de ADN recombinante, o mediante separación enzimática o química de inmunoglobulinas intactas. El término "anticuerpo" incluye también un anticuerpo biespecífico y/o un anticuerpo humanizado. Un anticuerpo biespecífico o bifuncional es un anticuerpo híbrido artificial que tiene dos pares de cadenas pesada/ligera diferentes y dos sitios de unión diferentes (véase, Songsivilai y Lachmann, Clin. Exp. Immunol., 79:315-321 (1990); Kostelny *et al.*, J. Immunol., 148:1547-53 (1992)).

La expresión "inmunoglobulina humanizada" o "anticuerpo humanizado" se refiere a una inmunoglobulina o anticuerpo que incluye al menos una cadena de inmunoglobulina o anticuerpo humanizada (es decir, al menos una cadena ligera o pesada humanizada). La expresión "cadena de inmunoglobulina humanizada" o "cadena de anticuerpo humanizada" (es decir, una "cadena ligera de inmunoglobulina humanizada" o "cadena pesada de inmunoglobulina humanizada") se refiere a una cadena de inmunoglobulina o anticuerpo (es decir, una cadena ligera o pesada, respectivamente) que tiene una región variable que incluye una región marco variable sustancialmente de una inmunoglobulina o anticuerpo

humano y regiones determinantes de complementariedad (CDR) (p. ej., al menos una CDR, preferentemente dos CDR, más preferentemente tres CDR) que proceden sustancialmente de una inmunoglobulina o anticuerpo no humano, y que incluye además regiones constantes (p. ej., al menos una región constante o una parte de la misma, en el caso de una cadena ligera y preferentemente tres regiones constantes en el caso de una cadena pesada). La expresión "región variable humanizada" (p. ej., región variable de cadena ligera humanizada" o "región variable de la cadena pesada humanizada") se refiere a una región variable que incluye una región marco variable que procede sustancialmente de una inmunoglobulina o anticuerpo humano y regiones determinantes de la complementariedad (CDR) que proceden sustancialmente de una inmunoglobulina o anticuerpo no humano.

La expresión "que procede sustancialmente de una inmunoglobulina o anticuerpo humano" o "sustancialmente humano" significa que, cuando se alinean con una secuencia de aminoácidos de una inmunoglobulina o anticuerpo humano para su comparación, la región comparte al menos 80-90 %, preferentemente 90-95 %, más preferentemente 95-99 % de identidad (es decir, identidad de secuencia local) con la secuencia de la región marco o constante humana, permitiendo, por ejemplo, sustituciones conservativas, sustituciones de secuencias consenso, sustituciones en la línea germinal, retromutaciones y similares. La introducción de sustituciones conservativas, sustituciones de secuencias consenso, sustituciones en la línea germinal, retromutaciones y similares, se denomina a menudo "optimización" de un anticuerpo o cadena humanizada. La expresión "que procede sustancialmente de una inmunoglobulina o anticuerpo no humano" o "sustancialmente no humano" significa que tiene una secuencia de inmunoglobulina o de anticuerpo al menos 80-95 %, preferentemente 90-95 %, más preferentemente, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a la de un organismo no humano, p. ej., un mamífero no humano.

En consecuencia, todas las regiones o restos de una inmunoglobulina o anticuerpo humanizado, o de una cadena de inmunoglobulina o anticuerpo humanizado, excepto posiblemente las CDR, son sustancialmente idénticas a las regiones o restos correspondientes de una o más secuencias e inmunoglobulina humana nativa. La expresión "región correspondiente" o "resto correspondiente" se refiere a una región o resto en una segunda secuencia de aminoácidos o nucleótidos que ocupa la misma posición (es decir, equivalente) que una región o resto en una primera secuencia de aminoácidos o nucleótidos, cuando la primera y la segunda secuencias están óptimamente alineadas con fines comparativos.

II. Métodos de tratamiento y sujetos adecuados

Se proporcionan en el presente documento métodos para tratar un paciente humano que muestra síntomas o se le ha diagnosticado de amiloidosis AL o amiloidosis AA, que comprenden administrar al paciente un régimen de cualquiera de las formulaciones descritas en el presente documento eficaz para lograr una tasa de respuesta cardíaca y/o renal superior al 40 % y/o una mejora en la neuropatía periférica (a diferencia de la reducción de la progresión).

Los sujetos o pacientes susceptibles de tratamiento usando las formulaciones de anticuerpos divulgadas incluyen pacientes que actualmente muestran síntomas de enfermedad amiloide. Por ejemplo, los presentes métodos son especialmente útiles para individuos que tienen amiloidosis AL caracterizada por la presencia de fibrillas de proteína amiloide de tipo cadena ligera. Algunos pacientes tienen disfunción orgánica sistémica atribuida a la amiloidosis AL, incluyendo disfunción del corazón, riñón, hígado, sistema nervioso periférico, sistema gastrointestinal, sistema nervioso autónomo, pulmón y/o tejido blando o sistema linfático. Para pacientes con amiloidosis AL que tienen neuropatía periférica, las formulaciones se pueden administrar para mejorar la función neural. En algunos de estos pacientes, su función cardíaca o renal no se ve afectada por el tratamiento.

Algunos pacientes presentan neuropatía periférica (Rajkumar *et al.*, Am J Med. 1998; 104(3): 232-237). Antes de los métodos y usos descritos en el presente documento, la neuropatía en pacientes con amiloidosis sistémica primaria no mejoró sustancialmente con la terapia, en caso de hacerlo. En el presente documento se proporcionan métodos para tratar a dichos pacientes, que comprenden administrar un anticuerpo que compite por unirse al péptido amiloide A humano (SEQ ID NO: 2) con el anticuerpo 2A4 (Número de registro de la ATCC 9662), o el anticuerpo 7D8 (Número de registro de la ATCC PTA-9468) o un anticuerpo que se une al mismo epítipo de cadena ligera de la inmunoglobulina que el anticuerpo 2A4 o 7D8, como cualquiera de los anticuerpos divulgados específicamente en el presente documento. Algunos pacientes han presentado síntomas distintos a la neuropatía periférica, han sido tratados previamente con los anticuerpos descritos en el presente documento, y pueden, o no, haber mostrado ninguna respuesta cardíaca o respuesta renal a dicho tratamiento. Algunos pacientes han mostrado una respuesta de la neuropatía y una respuesta cardíaca o renal, algunos pacientes han mostrado una respuesta de la neuropatía y una respuesta cardíaca, pero no una respuesta renal, y algunos pacientes han mostrado una respuesta de la neuropatía y una respuesta renal, pero no una respuesta cardíaca. Algunos pacientes han recibido previamente uno o más tratamientos para la amiloidosis AL utilizando un agente terapéutico (p. ej., melfalán, prednisona, dexametasona, bortezomib, ciclofosfamida, lenalidomida, doxorubicina), régimen combinado (p. ej., CRD, PomDex, CyBorD, BMDex, MDex, LDex, CLD), un trasplante autólogo o una combinación de los mismos. Tal paciente puede, o no, haber experimentado una mejora cardíaca y/o renal como resultado de dicho tratamiento. Para algunos pacientes, el tratamiento de un paciente que tiene amiloidosis AL con uno o más agentes terapéuticos aprobados, el trasplante autólogo de anticuerpos o una combinación de los mismos puede estar contraindicado. Por ejemplo, un médico esperaría que los efectos nocivos de un tratamiento o pauta de dosificación particular requerido para producir mejoras en la función cardíaca y/o renal en el paciente superen cualquier beneficio esperado. Al paciente se le puede

administrar un anticuerpo descrito en el presente documento y/o divulgado específicamente a continuación (p. ej., 2A4 humanizado) para tratar, retardar, detener o revertir la progresión de la neuropatía periférica asociada con la amiloidosis AL en el paciente. Algunas pautas para tratar, retardar, detener o revertir la progresión de la neuropatía periférica pueden requerir ventajosamente que se administre al paciente menos anticuerpo (p. ej., 2A4 humanizado) de lo que sería necesario para producir mejoras en la función cardíaca y/o renal (si las hay).

Los pacientes adecuados para el tratamiento incluyen también aquellos pacientes que han recibido, están actualmente recibiendo, o recibirán posteriormente una terapia alternativa para el tratamiento de la enfermedad amiloide o una afección asociada, tales como, enfermedades inflamatorias, infecciones microbianas crónicas, neoplasias malignas, enfermedades inflamatorias heredadas, y enfermedades linfoproliferativas. Por ejemplo, los pacientes pueden recibir o han recibido también uno o más de los agentes terapéuticos identificados en el presente documento con respecto a las terapias combinadas. Como ejemplo, los pacientes que padecen amiloidosis AL también pueden recibir o haber recibido bortezomib, melfalán, lenalidomida, dexametasona, ciclofosfamida, pomalidomida, carfilzomib, doxorubicina, un trasplante autólogo o combinaciones de los mismos. Para aquellos pacientes que han recibido previamente terapias alternativas para el tratamiento de la enfermedad amiloide, dichas terapias pueden haber tenido o no éxito según las medidas clínicas relevantes, y probablemente no hayan mejorado la neuropatía. Ejemplos adicionales de tales terapias incluyen (1) CyBorD, que es una terapia combinada que comprende ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona, (2) BMDex, que es una combinación de bortezomib, melfalán y dexametasona, (3) MDex, que es una combinación de melfalán y dexametasona, (4) LDex, que es una combinación de lenalidomida y dexametasona, (5) CLD, que es una combinación de ciclofosfamida, lenalidomida y dexametasona, y (6) PomDex, que es una combinación de pomalidomida y dexametasona. Algunos pacientes pueden seleccionarse para el tratamiento con las formulaciones del presente documento solo si han sido tratados previamente con una terapia alternativa.

Los anticuerpos, formulaciones y pautas de tratamiento adecuados para los métodos y usos divulgados en el presente documento se describen con mayor detalle a continuación.

III. Formulaciones y productos farmacéuticos

En el presente documento se proporcionan formulaciones farmacéuticas que comprenden una versión quimérica o humanizada del anticuerpo 2A4 (Número de registro de la ATCC PTA-9662) o del anticuerpo 7D8 (Número de registro de la ATCC PTA-9468) que compite específicamente por unirse al antígeno (es decir., proteína humana AA o AL) con 2A4 o 7D8, respectivamente, y/o que se une específicamente al mismo epítipo que 2A4 o 7D8, y/o que se une específicamente a un epítipo que comprende AEDS (SEQ ID NO: 18). También se proporcionan formulaciones farmacéuticas que comprenden el anticuerpo 2A4 murino o el anticuerpo 7D8 murino, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos. El anticuerpo está presente en una concentración dentro del intervalo de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml. La formulación se caracteriza por un pH dentro del intervalo de aproximadamente 6 a aproximadamente 7 y comprende un tampón de histidina en una concentración dentro del intervalo de aproximadamente 20 mM a aproximadamente 30 mM, trehalosa en una concentración dentro del intervalo de aproximadamente 210 mM a aproximadamente 250 mM; y polisorbato 20 en una concentración dentro del intervalo de aproximadamente el 0,005 % a aproximadamente el 0,05 % en peso. Un ejemplo de anticuerpo para su uso en los métodos divulgados en el presente documento comprende tres CDR de una región variable de la cadena ligera y/o tres CDR de una región variable de la cadena pesada del anticuerpo 2A4 o 7D8. Por ejemplo, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena ligera y/o una región variable de la cadena pesada del anticuerpo 2A4 o 7D8 o una versión quimérica o humanizada del anticuerpo 2A4 o 7D8.

2A4 humanizado es una IgG1, versión del isotipo kappa de 2A4 murino. En el transcurso de la caracterización de la especificidad de 2A4 humanizado, se encontró que el anticuerpo también reacciona con alta afinidad y de una manera dependiente de la conformación con la cadena ligera en las fibrillas de amiloide de la cadena ligera, pero no con la cadena ligera libre en circulación. Por tanto, los anticuerpos 2A4 se unen específicamente a las formas amiloides patológicas de AL y SAA, pero no se unen a las moléculas progenitoras de las que se derivan estas formas patológicas (p. ej., SAA, cadena ligera de inmunoglobulina nativa [LC], inmunoglobulina [Ig] intacta).

En algunos métodos divulgados en el presente documento, se puede administrar el anticuerpo como formulación farmacéutica, por ejemplo, que comprende, además del anticuerpo, un tampón de histidina, trehalosa y polisorbato 20. En algunas de estas formulaciones utilizadas en los métodos descritos anteriormente, el anticuerpo está presente en una concentración dentro del intervalo de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml; el tampón de histidina está presente en una concentración dentro del intervalo de aproximadamente 20 mM a aproximadamente 30 mM; la trehalosa está presente en una concentración dentro del intervalo de aproximadamente 210 mM a aproximadamente 250 mM; el polisorbato 20 presente en una concentración dentro del intervalo de aproximadamente el 0,005 % a aproximadamente el 0,05 % en peso; y el pH está dentro del intervalo de aproximadamente 6 a aproximadamente 7. Algunas formulaciones adecuadas para los métodos divulgados en el presente documento se describen con mayor detalle a continuación.

En algunas formulaciones, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como cualquiera de las SEQ ID NO: 1, 2 o 4. En algunas formulaciones, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos que se

muestra en la SEQ ID NO:3 o 5. En algunas formulaciones, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como cualquiera de las SEQ ID NO: 1, 2 o 4 y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos expuesta como SEQ ID NO: 3 o 5. En algunas formulaciones, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO:1, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO:3. En algunas formulaciones, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO:4, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO:5. En algunas formulaciones, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO:2, y una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que se muestran en la SEQ ID NO:3.

En algunas formulaciones, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena ligera que comprende tres regiones determinantes de la complementariedad que se muestran como SEQ ID NOS: 6, 7 y 8, y una región variable de la cadena pesada que comprende tres regiones de complementariedad que se muestran como SEQ ID NOS: 9, 10 y 11. En otras formulaciones, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena ligera que comprende tres regiones determinantes de la complementariedad que se muestran como SEQ ID NOS: 12, 7 y 8, y una región variable de la cadena pesada que comprende tres regiones de complementariedad que se muestran como SEQ ID NOS: 9, 10 y 11.

En otras formulaciones, el anticuerpo comprende regiones variables de la cadena ligera y de la cadena pesada de un anticuerpo 2A4 murino, quimérico o humanizado, o de un anticuerpo 7D8 murino, quimérico o humanizado, como se describe en la patente de EE. UU. n.º 7.928.203 y la publicación internacional PCT n.º WO 2009/086539, y las secuencias de la región variable de la cadena ligera y de la cadena pesada descritas en la patente y publicación a las que se hace referencia se incorporan específicamente como referencia en el presente documento. Algunas formulaciones de los métodos divulgados en el presente documento se describen en la patente de Estados Unidos n.º 9.089.529 y en la publicación internacional n.º WO 2013/063284.

En algunas formulaciones, el anticuerpo comprende una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que se muestra como SEQ ID NO:13 o 21 y una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que se muestra como una cualquiera de las SEQ ID NOS: 14-16 y 24. El anticuerpo puede incluir o no incluir, las secuencias líder de la cadena ligera anteriormente indicada y las secuencias de aminoácidos de la cadena pesada.

En otras formulaciones, el anticuerpo es un fragmento de un anticuerpo 2A4 o 7D8, que incluye versiones quiméricas y humanizadas del mismo, tales como un fragmento Fab, un fragmento Fab', un fragmento F(ab')₂, un fragmento Fv o un fragmento scFv.

Algunos anticuerpos se unen específicamente a la proteína amiloide agregada sin unirse específicamente a la proteína amiloide monomérica (p. ej., al menos una afinidad de unión específica al menos 10 veces y normalmente al menos 100 veces menor por las formas monoméricas de la proteína amiloide).

En algunas formulaciones, el anticuerpo está presente en una concentración dentro del intervalo de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml. En algunas formulaciones, el anticuerpo está presente en una concentración dentro del intervalo de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 15 mg/ml. En algunas formulaciones, el anticuerpo está presente en una concentración dentro del intervalo de aproximadamente 25 mg/ml a aproximadamente 75 mg/ml. Por ejemplo, el anticuerpo puede estar presente en una concentración de aproximadamente 10 mg/ml, o presente en una concentración de aproximadamente 50 mg/ml. El anticuerpo puede estar presente en una forma de dosificación líquida estéril de aproximadamente 50 mg/vial a aproximadamente 500 mg/vial o más. Por ejemplo, el anticuerpo puede estar presente en una forma de dosificación líquida estéril de aproximadamente 100 mg/vial.

Los anticuerpos utilizados en las formulaciones divulgadas se pueden acoplar con una fracción terapéutica, tal como un agente citotóxico, un agente radioterapéutico, un inmunomodulador, un segundo anticuerpo (p. ej., para formar un anticuerpo heteroconjugado), o cualquier otro agente biológicamente activo que facilite o potencie la actividad de un anticuerpo 2A4 quimérico o humanizado o 7D8 quimérico o humanizado. Las fracciones terapéuticas representativas incluyen agentes que se sabe que son útiles para el tratamiento, gestión o mejoría de la enfermedad amiloide o los síntomas de la enfermedad amiloide.

Las fracciones terapéuticas y/o las sustancias detectables pueden acoplarse o conjugarse directamente a un anticuerpo 2A4 murino, quimérico o humanizado o anticuerpo 7D8 murino, quimérico o humanizado, o indirectamente, a través de un intermediario (p. ej., un enlazador) utilizando técnicas conocidas en la técnica. Véase, p. ej., Arnon *et al.*, "Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy", en *Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy*, Reisfeld *et al.* (eds.), págs. 243-56 (Alan R. Liss, Inc. 1985); Hellstrom *et al.*, "Antibodies For Drug Delivery", en *Controlled Drug Delivery* (2.^a Ed.), Robinson *et al.* (eds.), págs. 623-53 (Marcel Dekker, Inc. 1987); Thorpe, "Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review", en *Monoclonal Antibodies 84: Biological And Clinical Applications*, Pinchera *et al.* (eds.), págs. 475-506 (1985); "Analysis, Results, And Future Prospective Of The Therapeutic Use Of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy", en *Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And*

Therapy, Baldwin *et al.* (eds.), págs. 303-16 (Academic Press 1985) y Thorpe *et al.*, Immunol. Rev., 1982, 62:119-58.

Los anticuerpos utilizados en las formulaciones divulgadas también incluyen formas modificadas de anticuerpos 2A4 murinos, quiméricos o humanizados, o anticuerpos 7D8 murinos, quiméricos o humanizados, que han aumentado *in vivo* semividas relativas a los correspondientes anticuerpos no modificados. Dichas formas modificadas pueden prepararse, por ejemplo, mediante glucosilación, acetilación, pegilación, fosforilación, amidación, derivatización mediante grupos protectores/bloqueantes, escisión proteolítica, unión a un ligando celular u otra proteína, *etc.* Como ejemplo, los métodos representativos para la prolongación de la vida media de los anticuerpos se describen en la Publicación Internacional PCT n.º WO 02/060919.

El tampón de histidina puede estar presente en algunas formulaciones en una concentración de aproximadamente 25 mM. En algunas formulaciones, el tampón de histidina comprende L-histidina y L-histidina HCl monohidratada. Por ejemplo, en algunas formulaciones, la L-histidina está presente en una concentración dentro del intervalo de aproximadamente 16 mM a aproximadamente 22 mM y la L-histidina HCl monohidratada está presente en una concentración dentro del intervalo de aproximadamente 4 mM a aproximadamente 8 mM.

En algunas formulaciones, la trehalosa está presente en una concentración de aproximadamente 210 mM a aproximadamente 250 mM, por ejemplo, de aproximadamente 230 mM. En algunas formulaciones, se utiliza un azúcar no reductor diferente, tal como sacarosa, manitol o sorbitol.

En algunas formulaciones, el polisorbato 20 está presente en una concentración dentro del intervalo de aproximadamente el 0,005 % a aproximadamente el 0,05 % en peso, por ejemplo, 0,005 %, 0,01 %, 0,015 %, 0,02 %, 0,025 %, 0,03 %, 0,035 %, 0,04 %, 0,045 % o 0,05 %. De manera alternativa, en algunas formulaciones, el polisorbato 20 está presente en una concentración dentro del intervalo de aproximadamente 0,05 g/l, 0,1 g/l, 0,15 g/l, 0,2 g/l, 0,25 g/l, 0,3 g/l, 0,35 g/l, 0,4 g/l, 0,45 g/l o 0,5 g/l. Algunas formulaciones incluyen polisorbato 20 en una concentración de 0,2 g/l.

Algunas formulaciones se caracterizan por un pH dentro del intervalo de aproximadamente 6-7, por ejemplo, un pH de 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9 o 7,0. Algunas formulaciones tienen un pH de aproximadamente 6,5.

Algunas formulaciones se caracterizan por una osmolalidad de aproximadamente 300 mOsm/kg. También se puede incluir un agente de carga en algunas formulaciones.

Típicamente, las formulaciones son estériles, por ejemplo, como se logra mediante filtración estéril utilizando un filtro de 0,2 µm o 0,22 µm. Las formulaciones divulgadas en el presente documento también son generalmente estables tras la congelación y descongelación.

Opcionalmente, las formulaciones divulgadas en el presente documento pueden comprender además otros excipientes, tales como sacáridos, polioles y aminoácidos (*p. ej.*, arginina, lisina y metionina). La presente invención también proporciona formulaciones sustancialmente libres de tensioactivos, sales inorgánicas, azúcares adicionales y/u otros excipientes, es decir, menos de aproximadamente menos del 0,0005 %, menos del 0,0003 % o menos del 0,0001 % de dichos compuestos.

Un ejemplo de formulación comprende un anticuerpo que comprende una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que se muestra como SEQ ID NO:13 y una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que se muestra como una cualquiera de las SEQ ID NOs: 14, 15 o 16, que está presente en una concentración de aproximadamente 50 mg/ml, un tampón de histidina presente en una concentración de aproximadamente 25 mM, trehalosa presente en una concentración de aproximadamente 230 mM, polisorbato 20 presente en una concentración de aproximadamente 0,2 g/l y un pH de aproximadamente 6,5.

Los métodos divulgados en el presente documento implican productos farmacéuticos que comprenden la sustancia farmacológica de anticuerpos liofilizados e instrucciones para la reconstitución y el uso. Por ejemplo, un producto farmacéutico representativo puede comprender: (a) un vial que comprende aproximadamente 100 mg de anticuerpo en forma de polvo; (b) instrucciones para la reconstitución del anticuerpo; y (c) instrucciones para preparar el anticuerpo reconstituido para infusión, en donde (i) el anticuerpo comprende una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que se muestra como SEQ ID NO:13 y una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que se muestra como una cualquiera de las SEQ ID NOs: 14-16; y (ii) las instrucciones de reconstitución requieren la reconstitución con agua para inyección hasta un volumen extraíble de 10 ml.

IV. Pautas de tratamiento

Como se usa en el presente documento, los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren al alivio o la mejoría de uno o más síntomas o efectos asociados con la enfermedad, prevención, inhibición o retraso del inicio de uno o más síntomas o efectos de la enfermedad, disminuyendo la gravedad o frecuencia de uno o más síntomas o efectos de la enfermedad, y/o aumentando o tendiendo hacia los resultados deseados como se describe en el presente documento.

Los resultados deseados de los tratamientos divulgados en el presente documento varían de acuerdo con la

enfermedad amiloide y el perfil del paciente y los expertos en la materia pueden determinarlos con facilidad. En general, los resultados deseados incluyen índices mensurables tales como la reducción o el aclaramiento de las fibrillas amiloides patológicas, disminución o inhibición de la agregación de amiloides y/o deposición de fibrillas amiloides, y aumento en la respuesta inmunitaria a las fibrillas amiloides patológicas y/o agregadas. Los resultados deseados incluyen también la mejoría de los síntomas específicos de la enfermedad amiloide. Por ejemplo, los resultados deseados para el tratamiento de la amiloidosis AL incluyen una disminución en la incidencia o gravedad de los síntomas conocidos, incluyendo la disfunción orgánica, neuropatía periférica y autonómica, síndrome del túnel carpiano, macroglosia, miocardiopatía restrictiva, artropatía de articulaciones grandes, discrasias inmunitarias, mielomas, así como discrasias ocultas. Los resultados deseados de las terapias divulgadas son generalmente medidas cuantificables en comparación con un control o medición del valor inicial. Como se usa en el presente documento, términos relativos tales como "mejorar", "aumentar", o "reducir" indican valores relativos a un control, tal como una medición en el mismo individuo antes del inicio del tratamiento descrito en el presente documento, o una medición en un individuo o grupo de control. Un individuo de control es un individuo afectado por la misma enfermedad amiloide que el individuo que se está tratando, que tiene aproximadamente la misma edad que el individuo que se está tratando (para asegurar que las etapas de la enfermedad en el individuo tratado y el individuo de control son comparables), pero que no ha recibido tratamiento utilizando las formulaciones de anticuerpos divulgadas. En este caso, la eficacia de las formulaciones de anticuerpos divulgadas se evaluó mediante un desplazamiento o tendencia lejos de los índices mensurables en el control sin tratar. De manera alternativa, un individuo del control es un individuo sano, que tiene aproximadamente la misma edad que el individuo que se está tratando. En este caso, la eficacia de las formulaciones de anticuerpos divulgadas se evaluó mediante un desplazamiento o tendencia hacia los índices mensurables en el control de salud. Los cambios o mejoras en respuesta a la terapia que son en general estadísticamente significativos y descritos por un valor-p menor o igual a 0,1, menor de 0,05, menor de 0,01, menor de 0,005 o menor de 0,001 pueden considerarse como significativos.

Tanto en pacientes asintomáticos como sintomáticos, el tratamiento de acuerdo con los métodos divulgados puede comenzar en cualquier momento antes o después del diagnóstico de las enfermedades amiloides AL subyacentes. El tratamiento suele conllevar múltiples dosis durante un periodo de tiempo. El tratamiento puede controlarse evaluando el anticuerpo o empleando Gammagrafía SAP radiomarcada en el tiempo. Si la respuesta falla, puede estar indicada una dosificación de refuerzo. La respuesta de los pacientes con amiloidosis AL al tratamiento puede controlarse evaluando marcadores cardíacos, tales como NT-proBNP y/o troponina, creatina sérica y/o fosfatasa alcalina; llevando a cabo ensayos de cadena ligera exentos de suero (SFLC), ensayos cuantitativos de la inmunoglobulina, biopsias, electroforesis de proteínas séricas (SPEP), electroforesis de proteínas de la orina (UPEP), suero, electroforesis de inmunofijación de la orina (IFE) y/o técnica de diagnóstico por imagen de órganos. Se puede determinar una respuesta completa (CR) ilustrativa a partir de criterios de respuesta que incluyen IFE negativa de suero y orina, una relación (κ/λ) normal y/o $\leq 5\%$ de células plasmáticas en la médula ósea. Se puede determinar una respuesta parcial muy buena (VGPR) ilustrativa a partir de un valor dFLC de < 40 mg/l. Se puede determinar una respuesta parcial (PR) ilustrativa a partir de una disminución en el valor de dFLC de $\geq 50\%$. En el riñón, se puede determinar una respuesta al tratamiento, por ejemplo, a partir de una reducción $\geq 50\%$ (por ejemplo, $> 0,5\text{g}/24$ horas) en 24 horas de excreción de proteínas de la orina en ausencia de cualquiera de una reducción en eGFR de $\geq 25\%$ o un aumento en la creatina sérica de $\geq 0,5$ mg/dl. En el hígado, se puede determinar una respuesta al tratamiento, por ejemplo, a partir de una reducción $\geq 50\%$ en la fosfatasa alcalina inicialmente elevada o una reducción ≥ 2 cm en el tamaño del hígado en el barrido de TC o IRM. En el corazón, se puede determinar una respuesta al tratamiento, por ejemplo, a partir de una reducción $> 30\%$ y > 300 ng/l en NT-proBNP en pacientes con un valor inicial de NT-proBNP de > 650 ng/l. En el riñón, se puede determinar una respuesta al tratamiento, por ejemplo, a partir de una disminución $> 30\%$ en la proteinuria o una disminución en la proteinuria $< 0,5$ g/24 horas en ausencia de progresión renal. Los pacientes con respuesta de la neuropatía se caracterizan generalmente por $<$ de 2 puntos de aumento en el NIS-LL con respecto al valor inicial. Se determina una mejora en la neuropatía (por ejemplo, función nerviosa mejorada) a partir de una disminución en el NIS-LL con respecto al valor inicial.

El alivio o la mejoría de uno o más síntomas o efectos asociados con una amiloidosis pueden tratarse independientemente unos de otros. El término "independientemente" significa que el anticuerpo o la formulación de anticuerpo se pueden administrar en una dosis suficiente para tratar uno o más síntomas o efectos (p. ej., neuropatía periférica) sin tratar todos los síntomas o efectos o síntomas o efectos particulares (p. ej., función cardíaca, función renal).

La formulación de anticuerpos se puede administrar por vía intravenosa en intervalos de dosificación de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 5000 mg para el paciente en cuestión, tales como, por ejemplo, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 2000 mg o aproximadamente 2500 mg. La formulación de anticuerpo también se puede administrar por vía intravenosa en intervalos de dosificación de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, o de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg, del peso corporal del huésped. Por ejemplo, las dosificaciones pueden ser de aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 1,0 mg/kg, aproximadamente 1,5 mg/kg, aproximadamente 2,0 mg/kg, aproximadamente 4,0 mg/kg, aproximadamente 5,0 mg/kg, aproximadamente 8,0 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 15 mg/kg, aproximadamente 16 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 24 mg/kg, aproximadamente 25 mg/kg, o aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal. La escalada para un paciente individual puede ocurrir a discreción del

prescriptor en ausencia de cualquier evento clínicamente significativo que el prescriptor podría creer razonablemente que presentaría un riesgo de seguridad indebido para el paciente, tal como, por ejemplo, toxicidad no hematológica de grado ≥ 3 , náuseas de grado ≥ 3 , vómitos o diarrea no controlados por la máxima terapia antiemética/antidiarreica, neutropenia de grado 4 que dura > 7 días en ausencia de soporte de factor de crecimiento, neutropenia de grado 3 o 4 de cualquier duración acompañada de fiebre $\geq 38,5^\circ\text{C}$ y/o infección sistémica, u otra toxicidad hematológica de grado ≥ 4 .

El anticuerpo se administra normalmente en diversas ocasiones. Un régimen de tratamiento ilustrativo conlleva la administración una vez cada dos semanas, una vez al mes o una vez cada 3 a 6 meses. Por ejemplo, los pacientes pueden recibir la formulación de anticuerpo una vez cada cuatro semanas en un ciclo, por ejemplo, cada veintiocho días. Se puede ajustar la frecuencia de la dosificación dependiendo del perfil farmacocinético de la formulación del anticuerpo en el paciente. Por ejemplo, la vida media del anticuerpo puede justificar una frecuencia de dosificación de dos semanas. En algunos métodos, se administran simultáneamente dos o más anticuerpos monoclonales con diferentes especificidades de unión, en cuyo caso, la dosificación de cada anticuerpo administrado se encuentra en los intervalos indicados. Los intervalos entre dosificaciones individuales pueden ser semanales, mensuales o anuales. Los intervalos también pueden ser irregulares, según se indique midiendo los niveles sanguíneos de anticuerpo para la proteína amiloide (p. ej. AA) en el paciente. En algunos métodos, la dosificación se ajusta para lograr una concentración de anticuerpos en plasma de aproximadamente 1-1000 mg/ml o aproximadamente 25-300 mg/ml. De manera alternativa, el anticuerpo se puede administrar como una formulación de liberación sostenida, en cuyo caso se requiere una administración menos frecuente.

La dosificación y la frecuencia varían dependiendo de la semivida del anticuerpo en el paciente. En general, los anticuerpos humanos muestran la mayor semivida, seguidos de los anticuerpos humanizados, los anticuerpos quiméricos y los anticuerpos no humanos. La dosificación y la frecuencia de administración pueden variar dependiendo de si el tratamiento es profiláctico o terapéutico. En aplicaciones profilácticas, se administra una dosificación relativamente baja a intervalos relativamente infrecuentes durante un periodo de tiempo prolongado. Algunos pacientes continúan recibiendo tratamiento durante el resto de sus vidas. En aplicaciones terapéuticas, se requiere algunas veces una dosificación relativamente alta a intervalos de tiempo relativamente cortos hasta que se reduce o termina la progresión de la enfermedad, hasta que se logre una respuesta parcial o completa, y/o hasta que el paciente muestre una disminución o mejoría de los síntomas de la enfermedad. Después de esto, se puede administrar al paciente un régimen profiláctico.

Las formulaciones divulgadas en el presente documento se pueden proporcionar en una forma de dosificación que es adecuada para administración parenteral (p. ej., intravenosa, intramuscular o subcutánea). Según sea apropiado para aplicaciones particulares, la formulación se puede proporcionar alternativamente en una dosis adecuada para administración rectal, transdérmica, nasal, vaginal, por inhalador, ocular u otra. Las formulaciones farmacéuticas se preparan típicamente de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional. Véase, p. ej., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (19ª ed.) ed. A. R. Gennaro, 1995, Mack Publishing Company, Easton, Pa. and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick y J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, N.Y.

En algunos métodos, la formulación farmacéutica se administra por vía intravenosa o subcutánea al paciente con una frecuencia de aproximadamente semanal a aproximadamente trimestral, con una dosificación del anticuerpo en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg. Por ejemplo, la formulación farmacéutica se administra al paciente por vía intravenosa cada 28 días con una dosificación de anticuerpo de aproximadamente 24 mg/kg.

En algunos métodos divulgados en el presente documento, el anticuerpo se administra al paciente durante al menos 9 meses, al menos 12 meses o durante un periodo de tiempo más largo. Por ejemplo, la formulación farmacéutica se administra al paciente durante un tiempo eficaz para lograr o mantener un aumento de menos de 2 puntos en NIS-LL con respecto al valor inicial. En algunos métodos, la formulación farmacéutica se administra al paciente durante un tiempo eficaz para lograr o mantener al menos un 10 %, al menos un 23 %, al menos un 35 %, al menos un 50 %, o al menos un 75 % de disminución en NIS-LL con respecto al valor inicial. En algunos métodos divulgados en el presente documento, la formulación farmacéutica se administra al paciente durante un tiempo eficaz para lograr o mantener al menos una disminución del 30 % y 300 pg/ml en NT-proBNP, que puede ser más corto o más largo que la duración eficaz para lograr los cambios NIS-LL descritos anteriormente.

En los métodos proporcionados en el presente documento, el tratamiento continúa durante un periodo de tiempo eficaz para lograr o mantener un aumento de al menos 2 puntos en NIS-LL con respecto al valor inicial, por ejemplo, 9 o 12 meses. En algunos métodos, el tratamiento se continúa durante un periodo de tiempo eficaz para lograr o mantener al menos una disminución del 10 % en NIS-LL con respecto al valor inicial, por ejemplo, una disminución del 23 %, 35 %, 50 % o 75 % en NIS-LL con respecto al valor inicial. En algunos métodos, la duración del tratamiento es eficaz para lograr o mantener al menos una disminución del 30 % y 300 pg/ml en NT-proBNP. En algunos métodos, la administración intravenosa se suspende después de lograr una disminución en NIS-LL con respecto al valor inicial, por ejemplo, una disminución del 23 %, 35 %, 50 % o 75 %. Algunos de estos pacientes pueden recibir después la administración subcutánea del anticuerpo en un régimen eficaz para mantener los niveles deseados de NIS-LL. En algunos métodos descritos anteriormente, el paciente recibió previamente tratamiento con CRD, PomDex, CyBorD,

BMDex, MDex, LDex, CLD o bortezomib.

También se describen en el presente documento terapias combinadas para el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad amiloide, particularmente la amiloidosis AA y la amiloidosis AL. Tales terapias combinadas se realizan mediante la administración de una formulación de anticuerpos divulgada en el presente documento junto con uno o más segundos agentes terapéuticos, tal como otra terapia para tratar o efectuar la profilaxis de la amiloidosis AA o la amiloidosis AL, según sea el caso. Las terapias combinadas, como se divulgan en el presente documento, también se pueden realizar junto con una segunda terapia que se usa para tratar o efectuar la profilaxis de una enfermedad o afección asociada con la enfermedad amiloide, tal como una enfermedad inflamatoria, una infección microbiana crónica, una neoplasia (incluidas las neoplasias malignas), una enfermedad inflamatoria hereditaria y/o un trastorno linfoproliferativo. Numerosos tratamientos están disponibles en uso comercial, en la evaluación clínica y en el desarrollo preclínico, cualquiera de los cuales podría seleccionarse para su uso en combinación con las formulaciones de anticuerpos divulgadas. Dichos tratamientos pueden ser uno o más compuestos o tratamientos seleccionados de, pero no limitados a varias categorías principales, a saber, (i) fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE; p. ej., drotopreno, diclofenaco, diflunisal, etodolaco, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, meclofenamato, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno sódico, oxaprofeno, piroxicam, sulindaco, tolmetina, celecoxib, rofecoxib, aspirina, salicilato de colina, salsalato y salicilato de sodio y magnesio); (ii) esteroides (p. ej., cortisona, dexametasona, hidrocloridona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, triamcinolona); (iii) DMARD, es decir, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (p. ej., ciclosporina, azatioprina, metotrexato, leflunomida, ciclofosfamida, hidroxicloroquina, sulfasalazina, D-penicilamina, minociclina y oro); (iv) proteínas recombinantes (p. ej., ENBREL® (etanercept, un receptor de TNF soluble) y REMICADE® (infliximab) un anticuerpo anti-TNF monoclonal quimérico); (v) trasplante de células madre; y/o (vi) quimioterapia. Los pacientes con amiloidosis AL también pueden recibir pautas de tratamiento que incluyen fármacos o combinaciones de fármacos que se usan a menudo para tratar neoplasias malignas hematológicas, tales como melfalán, prednisona, dexametasona, lenalidomida (REVL1M1D®) e inhibidores del proteosoma como bortezomib (VELCADE®) y carfilzomib (KYPROLIS®), en dosificaciones en el intervalo del estándar de cuidado.

La duración de la terapia combinada depende del tipo de enfermedad amiloide que se esté tratando, cualquier enfermedad subyacente asociada con la enfermedad amiloide, la edad y condición del paciente, la etapa y el tipo de enfermedad del paciente, cómo responde el paciente al tratamiento, etc. Un médico puede observar de cerca los efectos de la terapia y hacer los ajustes necesarios.

Al realizar una terapia combinada, las dos o más sustancias farmacológicas se administran simultánea o secuencialmente en cualquier orden, es decir, una formulación divulgada en el presente documento se administra antes de administrar una segunda sustancia farmacológica, simultáneamente con una segunda sustancia farmacológica, o después de la administración de una segunda sustancia farmacológica. Por ejemplo, una terapia combinada se puede realizar mediante la administración de una primera terapia antes de (p. ej., 1 minuto, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas antes), de manera simultánea con, o después de (p. ej., 1 minuto, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas después) administrando un segundo agente/terapia.

La dosificación, frecuencia y modo de administración de cada componente de la combinación se puede controlar de manera independiente. Por ejemplo, un agente terapéutico/terapia se puede administrar por vía oral tres veces al día, mientras que el segundo agente terapéutico/terapia se puede administrar intramuscularmente una vez al día. La terapia combinada se puede administrar en ciclos alternantes que incluyen periodos de descanso. Los compuestos pueden también premezclarse o formularse de otra forma juntos de manera que una administración administra ambos compuestos. En este caso, cada agente terapéutico está generalmente presente en una cantidad de 1-95 % en peso del peso total de la composición. De manera alternativa, una formulación de anticuerpo divulgada en el presente documento y un segundo agente terapéutico pueden formularse por separado y en cantidades de dosificación individuales. Se pueden proporcionar combinaciones de fármacos para el tratamiento como componentes de un envase farmacéutico.

Preferentemente, las terapias combinadas divulgadas provocan un efecto terapéutico sinérgico, es decir, un efecto mayor que la suma de sus efectos individuales o resultados terapéuticos. Los resultados terapéuticos mensurables se describen en el presente documento. Por ejemplo, un efecto terapéutico sinérgico puede ser un efecto de al menos aproximadamente dos veces mayor que la suma de los efectos terapéuticos provocados por los agentes individuales de una combinación dada, o al menos aproximadamente cinco veces mayor, o al menos aproximadamente diez veces mayor, o al menos unas veinte veces mayor, o al menos unas cincuenta veces mayor, o al menos unas cien veces mayor. También se puede observar un efecto terapéutico sinérgico como un aumento en el efecto terapéutico de al menos un 10 % en comparación con la suma de los efectos terapéuticos provocados por los agentes individuales de una combinación dada, o al menos un 20 %, o al menos un 30 %, o al menos el 40 %, o al menos el 50 %, o al menos el 60 %, o al menos el 70 %, o al menos el 80 %, o al menos el 90 %, o al menos el 100 %, o más. Un efecto sinérgico es también un efecto que permite una dosificación reducida de agentes terapéuticos cuando se usan en combinación.

Ejemplos

Se han incluido los siguientes ejemplos para ilustrar los modos divulgados en el presente documento. Determinados aspectos de los siguientes ejemplos se describen en términos de técnicas y procedimientos descubiertos o considerados por los presentes coinventores que funcionan bien en la práctica divulgada en el presente documento. A la luz de la presente divulgación y del nivel general del experto en la materia, los expertos apreciarán que los siguientes Ejemplos pretenden ser solo ilustrativos y que se pueden emplear numerosos cambios, modificaciones y alteraciones sin apartarse del alcance de la divulgación.

Ejemplo 1. Evaluación clínica de 2A4 humanizado (NEOD001)

Se diseñó un ensayo clínico de fase 1/2 para determinar una dosis máxima tolerada (MTD) y/o la dosis recomendada de fase 2 (P2RD) de 2A4 humanizado (NEOD001) en sujetos con amiloidosis AL. La dosificación comenzó a 0,5 mg/kg y aumentó a un máximo de 24 mg/kg con una dosis máxima de 2500 mg. Inicialmente, NEOD001 se administró por vía intravenosa como agente único cada 28 días hasta la progresión de la función orgánica o toxicidad inaceptable relacionada con el tratamiento o retirada del consentimiento.

En la fase de escalada de dosis del estudio siguiendo un diseño estándar 3 + 3, 27 pacientes con amiloidosis AL fueron tratados con NEOD001. Las siete cohortes de la fase de escalada de dosis fueron 0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 4 mg/kg, 8 mg/kg, 16 mg/kg y 24 mg/kg (o dosis máxima de 2500 mg). Se incluyeron 42 pacientes adicionales con amiloidosis AL y afectación orgánica definida prospectivamente en cohortes de expansión, para un total de 69 pacientes en el estudio. La cohorte cardíaca incluyó a 15 pacientes y la afectación cardíaca se definió por un NT-proBNP elevado de ≥ 650 pg/ml en ausencia de insuficiencia renal. Se excluyeron los pacientes con un nivel de NT-proBNP > 7.000 pg/ml. El criterio de valoración exploratorio fue la mejor respuesta de NT-proBNP. La cohorte renal incluyó a 16 pacientes y la afectación renal se definió por proteinuria $> 0,5$ g/día en una recogida de orina de 24 horas. El criterio de valoración exploratorio fue la mejor respuesta a la proteinuria. La cohorte de neuropatía periférica incluyó a 11 pacientes con una biopsia positiva del nervio sural o evidencia de una neuropatía periférica sensitivomotora típica debida a la amiloidosis AL. El criterio de valoración exploratorio fue la puntuación de deterioro de la neuropatía en las extremidades inferiores (NIS-LL), valor inicial hasta el mes 10. La NIS-LL puntúa varios atributos de la función del sistema nervioso periférico, incluyendo la sensación, fuerza muscular y reflejos tendinosos (Bril, Eur. Neurol., 1999; 41 Supl 1:8-13, Coelho et al, Neurology, 2012; 79(8): 785-92).

En la tabla 1 se exponen las características de los pacientes.

Tabla 1

Características del paciente	
	Todos los pacientes (N = 69)
Mediana de la edad, años (intervalo)	60 (38-81)
Género (% masculino)	42 (61 %)
Mediana de tiempo desde el diagnóstico inicial, años (intervalo)	2,8(0,0-16,0)
N.º mediana de pautas anteriores (intervalo)	2,0 (0-7)
N.º de sistemas orgánicos afectados, n (%)	
1	22 (32)
2	29(42)
≥ 3	18(26)
Mediana de meses desde el último tratamiento con PCD, (intervalo)	6,5 (0,6-85,8)
Mediana de NT-proBNP (pg/ml) en la detección, (intervalo)	
Fase de escalada cardíaca evaluable (n=14)	1103 (651-3588)
Cohorte de expansión cardíaca (n=15)	1920 (766-5620)
Total cardiovascular evaluable (n=36)	1507 (651-5620)

El producto farmacológico fue seguro y bien tolerado sin toxicidades limitantes de la dosis, sin detección de anticuerpos antifármaco y sin eventos adversos graves relacionados con el tratamiento.

Ejemplo 2. Respuesta cardíaca a NEOD001

Entre la cohorte de expansión cardíaca (N=15), hubo 7 pacientes que respondieron (47 %) y 8 pacientes estables (53 %) como se muestra en la FIG. 1A. El asterisco indica una disminución del 30 %, una reducción de 453 pg/ml con respecto al valor inicial para uno de los pacientes que respondieron. Los pacientes cardíacos evaluables incluyen pacientes dentro de la cohorte cardíaca, que era una cohorte definida prospectivamente de pacientes cardíacos, así como pacientes de otras cohortes que podrían evaluarse para la respuesta cardíaca. Entre el total de pacientes cardíacos evaluables (N=36), hubo 19 pacientes que respondieron (53 %) y 17 pacientes estables (47 %) como se muestra en la FIG. 1B. Los pacientes evaluables tenían un valor inicial de NT-proBNP ≥ 650 pg/ml sin disfunción renal progresiva. La respuesta se definió como una disminución de >30 % y >300 pg/ml en NT-proBNP. La progresión se definió como >30 % y >300 pg/ml de aumento en NT-proBNP. La enfermedad estable se definió como ni respuesta ni progresión. Comenzo et al, *Leukemia* (2012) 26, 2317-2325; Palladini et al., *J. Clin. Oncology* (2012) 30 (36), 4541-4549.

Como se muestra en la Tabla 2, la tasa de respuesta cardíaca de los pacientes con recaída de órganos/refractarios tratados con NEOD001 es del 53 %, en comparación con la tasa del 0-15 % observada en pacientes tratados con ciclofosfamida (CRD) o pomalidomida/dexametasona (PomDex) (Palladini et al., *Haematologica* 2013 y Dispenzieri et al., *Blood*, 2012) o la tasa de respuesta cardíaca del 17-27 % de los pacientes recién diagnosticados tratados con ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona (CyBorD), bortezomib, melfalán y dexametasona (BMDex), melfalán y dexametasona (MDex) u otros tratamientos (Palladini et al, *Blood* (2015) 126(5), 612-615 y Comenzo et al).

Tabla 2

Tasas de respuesta cardíaca en pacientes con recaída de órganos/refractarios tratados con NEOD001		
Tratamiento	Número de pacientes	Respuesta cardíaca
CRD	21	0 %
PomDex	33	15 %
NEOD001	36	53 %

Ejemplo 3. Respuesta renal a NEOD001

Entre la cohorte de expansión renal (N=16), hubo 10 pacientes que respondieron (63 %) y 6 pacientes estables (37 %) como se muestra en la FIG. 2A. Los pacientes renales evaluables incluyen pacientes dentro de la cohorte renal, que era una cohorte definida prospectivamente de pacientes renales, así como pacientes de otras cohortes que podrían ser evaluados para respuesta renal. Entre el total de pacientes renales evaluables, hubo 22 pacientes que respondieron (63 %) y 13 pacientes estables (37 %) como se muestra en la FIG. 2B. Los pacientes evaluables tenían un valor inicial de proteinuria $\geq 0,5$ g/24 horas. La respuesta se definió como una disminución > 30 % en la proteinuria o una disminución en la proteinuria $< 0,5$ g/24 horas en ausencia de progresión renal. La progresión se definió como >25 % de empeoramiento en eGFR. La enfermedad estable se definió como ni respuesta ni progresión. Palladini et al.

Como se muestra en la Tabla 3, la tasa de respuesta renal de los pacientes con recaída de órganos/refractarios tratados con NEOD001 es superior al 63 %, en comparación con la tasa del 17-29 % observada en dichos pacientes tratados con lenalidomida y dexametasona (LDex), ciclofosfamida, lenalidomida y dexametasona (CLD), PomDex o bortezomib (Bor) (Mahmood et al, *Br. J. Haematology*, 2014; 166:842-848, Palladini et al., *Haematologica*, 2013;98:433-436, Dispenzieri et al., *Blood*, 2012;119:4397-4404, Reece et al., *Blood*, 2011; 118:865-873) o la tasa de respuesta del 21-29 % de pacientes recién diagnosticados tratados con CyBorD, BMDex o MDex (Palladini et al., *Blood*, 2015;126(23) resumen 190, Palladini et al., *Blood*, 2015; 126:612-615).

Ejemplo 4. Respuesta de la neuropatía periférica a NEOD001

No se han notificado casos de mejora en la neuropatía periférica después del tratamiento de la amiloidosis AL u otra amiloidosis como la amiloidosis ATTR. A lo mejor, dichos tratamientos pueden reducir la tasa de progresión. Por ejemplo, como se muestra en la figura 3, la tasa de progresión en pacientes con ATTR tratados con Tafamidis se redujo al 39 % en comparación con el 45 % en pacientes no tratados, y la tasa de progresión en pacientes con ATTR tratados con diflunisal se redujo al 21 % en comparación con el 30 % en pacientes no tratados (Coelho et al., *Neurology*, 2012, Coelho et al, *J. Neurol.*, 2013, Berk et al, *JAMA*, 2013). Sin embargo, en marcado contraste con los resultados observados con otros tratamientos, los presentes inventores descubrieron sorprendentemente que el tratamiento con NEOD001 en realidad mejoraba la neuropatía periférica. Como se muestra en las FIG. 4A y 4B, entre la cohorte de expansión de neuropatía (N=11), hubo 9 pacientes que respondieron (82 %) y 2 pacientes que progresaron (18 %). Un paciente que respondió no tuvo cambios con respecto al valor inicial. Los pacientes que respondieron con neuropatía se definieron como un aumento de <2 puntos en NIS-LL con respecto al valor inicial. Estos criterios de respuesta se establecieron en pacientes con neuropatía diabética y actualmente se utilizan en ensayos clínicos para neuropatía diabética y polineuropatía TTR. Por tanto, tal como se indica en la FIG. 5, la mejora

media de la neuropatía periférica en el Mes 10 (después de 9 meses de tratamiento) es del -35 % y la mediana de la mejora es de -23 %. Esta es la primera vez que se evidencia una mejora en la neuropatía periférica en pacientes con amiloidosis AL.

5 Ejemplo 5. Respuesta cardíaca, renal y de la neuropatía específica del paciente

De los 11 pacientes en la cohorte de neuropatía periférica, 3 eran cardíacos evaluables y uno era cardíaco y renal evaluable. De los 3 pacientes cardíacos evaluables, dos pacientes tuvieron mejora tanto cardíaca como de la neuropatía, uno tuvo mejora de la neuropatía pero no mejora cardíaca. El paciente cardíaco y renal evaluable tuvo mejora renal, pero no mejora cardíaca o de la neuropatía. Por tanto, mientras que NEOD001 puede mejorar la función en al menos 3 sistemas orgánicos en una población de pacientes con amiloidosis AL, los efectos del tratamiento pueden variar para el paciente individual. NEOD001 puede mejorar la función en uno o más sistemas orgánicos independientemente de otros sistemas orgánicos, por ejemplo, restaurar la función neural en pacientes que carecen de una respuesta cardíaca.

15 Aunque esta invención se ha divulgado con referencia a realizaciones específicas, los expertos en la materia pueden diseñar otras realizaciones y variaciones de la invención sin apartarse del ámbito de la invención. Las reivindicaciones adjuntas incluyen todas las mencionadas realizaciones y las variaciones equivalentes.

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo que comprende una región variable de la cadena ligera que comprende tres regiones determinantes de la complementariedad que se muestran como SEQ ID NOS: 6, 7 y 8, y una región variable de la cadena pesada que comprende tres regiones determinantes de la complementariedad que se muestran como SEQ ID NOS: 9, 10 y 11 para uso en un método:

- (A) de tratar la neuropatía periférica en un paciente con neuropatía periférica asociada con la amiloidosis AL; o
(B) de tratar de forma independiente la neuropatía periférica en un paciente con amiloidosis AL, en donde:

- (a) el paciente presenta neuropatía periférica;
(b) el paciente no ha mostrado ninguna respuesta cardíaca a una dosificación eficaz del anticuerpo cuando se le administró previamente;
(c) el paciente no ha mostrado ninguna respuesta renal a una dosificación eficaz del anticuerpo cuando se le administró previamente;
(d) el paciente recibió previamente tratamiento con un agente diferente que no afectó a la neuropatía periférica del paciente; y/o
(e) el paciente está recibiendo tratamiento con un agente diferente que no afecta a la neuropatía periférica del paciente;
y además en donde SEQ ID NO: 6, 7, 8, 9, 10 y 11 tienen las siguientes secuencias (utilizando códigos de aminoácidos de una sola letra): RSSQSLVHSTGNTYLH, KVSNRFS, SQSTHVPFT, GFTFNTYAMY, RIRSKSNNYAIYYADSVKD y PYSDSFAY, respectivamente.

2. El anticuerpo para el uso de la reivindicación 1(A), en donde:

- (i) se invierte la progresión de la neuropatía periférica; o
(ii) la duración del tratamiento es eficaz para lograr o mantener un aumento de menos de 2 puntos en NIS-LL con respecto al valor inicial.

3. El anticuerpo para el uso de la reivindicación 1(A), en donde el anticuerpo está humanizado.

4. El anticuerpo para el uso de la reivindicación 1, en donde la región variable de la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra como SEQ ID NO: 4 y la región variable de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra como SEQ ID NO: 5. y además en donde SEQ ID NO: 4 y 5 tienen las siguientes secuencias (usando códigos de aminoácidos de una sola letra):

DVVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLVHSTGNTYLHWYLGKPGQSP
QLLIYKVSNRFSQVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPFTFGGGTKVEIK y
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMYWIRQAPGKGLEW
VARIRSKSNNYAIYYADSVKDRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARPYSDSFAYWGQGTLLTVSS,
respectivamente.

5. El anticuerpo para el uso de la reivindicación 4, en donde el paciente recibió previamente tratamiento con melfalán, prednisona, dexametasona, bortezomib, ciclofosfamida, lenalidomida, doxorrubicina, un trasplante autólogo o una combinación de los mismos.

6. El anticuerpo para el uso de la reivindicación 1(B), en donde:

- (i) el agente diferente es melfalán, prednisona, dexametasona, bortezomib, ciclofosfamida, lenalidomida, o una combinación de los mismos; o
(ii) el paciente presentó un síntoma diferente a la neuropatía periférica; y/o
(iii) el paciente presentaba neuropatía periférica; y/o
(iv) el paciente no ha mostrado ninguna respuesta cardíaca o renal a una administración previa del anticuerpo.

7. El anticuerpo para el uso de la reivindicación 1, formulado como una formulación farmacéutica que comprende:

- a) el anticuerpo en una concentración dentro del intervalo de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml;
b) tampón de histidina en una concentración dentro del intervalo de aproximadamente 20 mM a aproximadamente 30 mM;
c) trehalosa en una concentración dentro del intervalo de aproximadamente 210 mM a aproximadamente 250 mM;
y
d) polisorbato 20 en una concentración dentro del intervalo de aproximadamente el 0,005 % a aproximadamente el 0,05 % en peso; y
en donde la formulación farmacéutica está **caracterizada por** un pH dentro del intervalo de aproximadamente 6 a aproximadamente 7.

8. El anticuerpo para el uso de la reivindicación 7, que comprende una dosificación de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg y en donde el anticuerpo se administra por vía intravenosa o subcutánea con una frecuencia de aproximadamente semanal a aproximadamente trimestral.

5

9. El anticuerpo para el uso de la reivindicación 8, en donde:

- a) el anticuerpo está presente en una concentración de aproximadamente 50 mg/ml;
 - b) el tampón de histidina está presente en una concentración de aproximadamente 25 mM;
 - c) la trehalosa está presente en una concentración de aproximadamente 230 mM;
 - d) el polisorbato 20 está presente en una concentración de aproximadamente 0,2 g/l; y
- en donde el pH es de aproximadamente 6,5.

10

10. El anticuerpo para el uso de la reivindicación 8, en donde la dosificación es de aproximadamente 24 mg/kg y el anticuerpo se administra por vía intravenosa cada 28 días.

15

11. El anticuerpo para el uso de la reivindicación 10, en donde:

- (i) la duración del tratamiento es al menos de 9 meses; o
- (ii) la duración del tratamiento es al menos de 12 meses; o
- (iii) la duración del tratamiento es eficaz para lograr o mantener un aumento de menos de 2 puntos en NIS-LL con respecto al valor inicial; o
- (iv) la duración es eficaz para lograr o mantener al menos una disminución del 10 % en NIS-LL con respecto al valor inicial; o
- (v) la duración es eficaz para lograr o mantener al menos una disminución del 23 % en NIS-LL con respecto al valor inicial; o
- (vi) la duración es eficaz para lograr o mantener al menos una disminución del 35 % en NIS-LL con respecto al valor inicial; o
- (vii) la duración es eficaz para lograr o mantener al menos una disminución del 50 % en NIS-LL con respecto al valor inicial; o
- (viii) la duración es eficaz para lograr o mantener al menos una disminución del 75 % en NIS-LL con respecto al valor inicial; o
- (ix) la duración es eficaz para lograr o mantener al menos una disminución del 75 % en NIS-LL con respecto al valor inicial y la duración es eficaz para lograr o mantener al menos una disminución del 30 % y 300 pg/ml en NT-proBNP.

20

25

30

35

12. El anticuerpo para el uso de la reivindicación 5, 6(i) o 10, en donde el paciente recibió previamente tratamiento con CRD, PomDex, CyBorD, BMDex, MDex, LDex, CLD o bortezomib.

40

13. El anticuerpo para el uso de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo es un Fab, Fab', F(ab')₂, F(ab)c o Fv.

NEOD001: respuesta de biomarcador funcional cardíaco
Análisis de mejor respuesta

Cohorte de expansión cardíaca

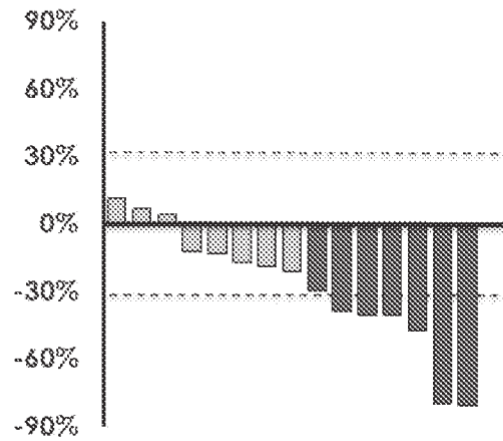


FIG. 1A

Total cardíaco evaluable

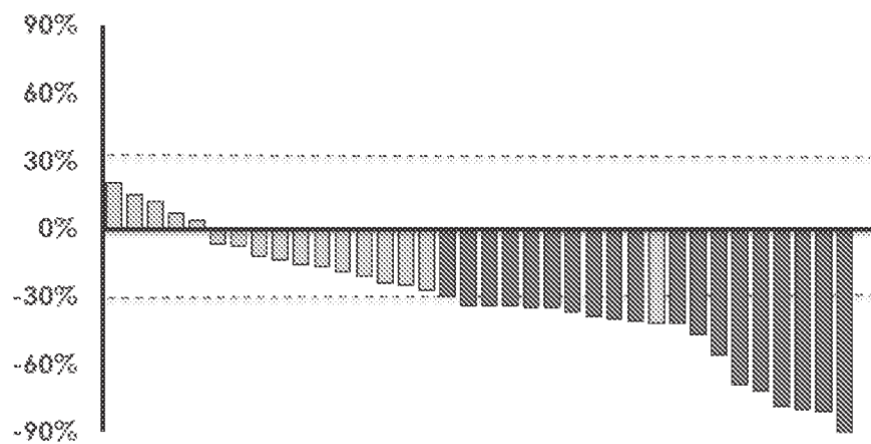


FIG. 1B

**NEOD001: Respuesta de biomarcador funcional renal
Análisis de mejor respuesta**

Cohorte de expansión renal

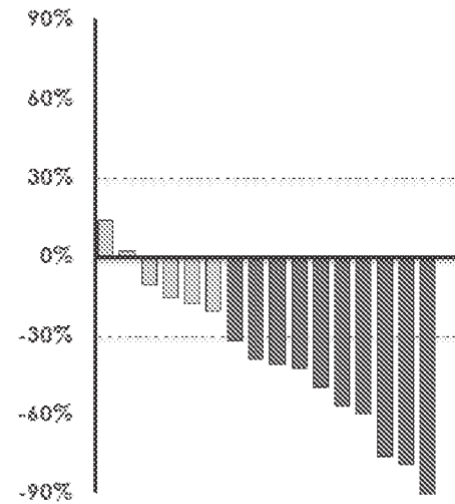


FIG. 2A

Total renal evaluable

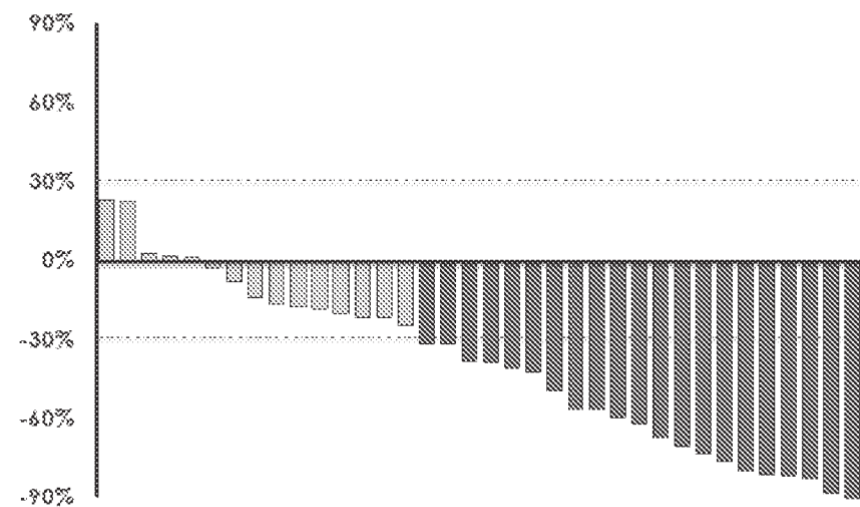


FIG. 2B

Tratamiento con diflunisal o tafamidis en amiloidosis ATTR: neuropatía periférica
Continúa hasta progreso

	Tafamidis	
	PBO	Activo
Valor inicial	6,9	4,1
Mes 18	10	5,3
	Diflunisal	
	PBO	Activo
Valor inicial	21,5	17,8
Mes 24	29,8	21,6

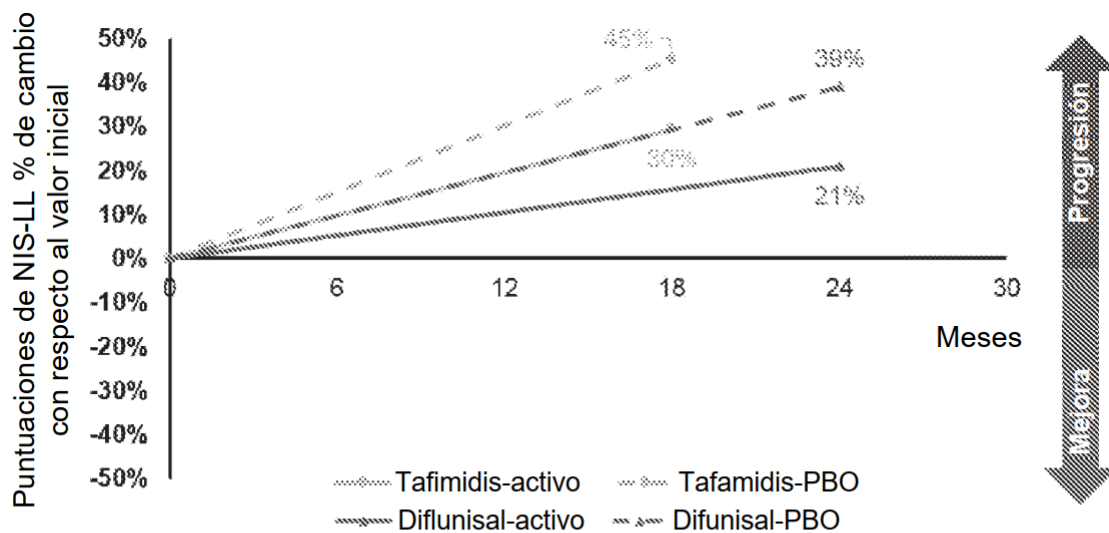


FIG. 3

NEOD001: respuesta de neuropatía en el mes 10 (NIS-LL)

Cambio de puntos en NIS-LL

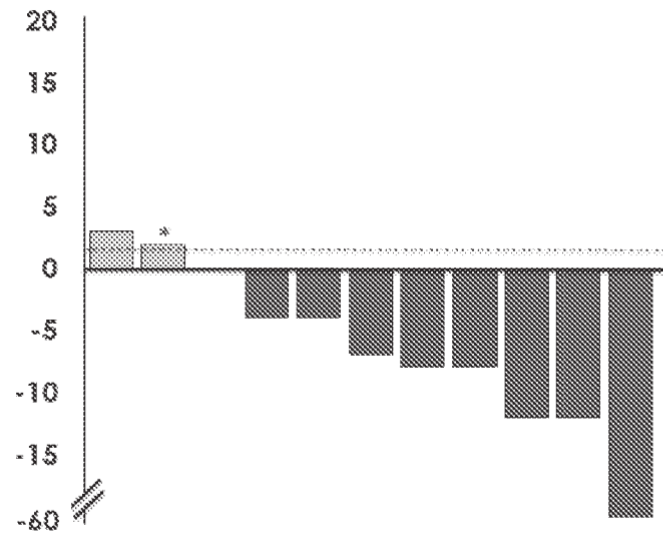


FIG. 4A

% de cambio en NIS-LL

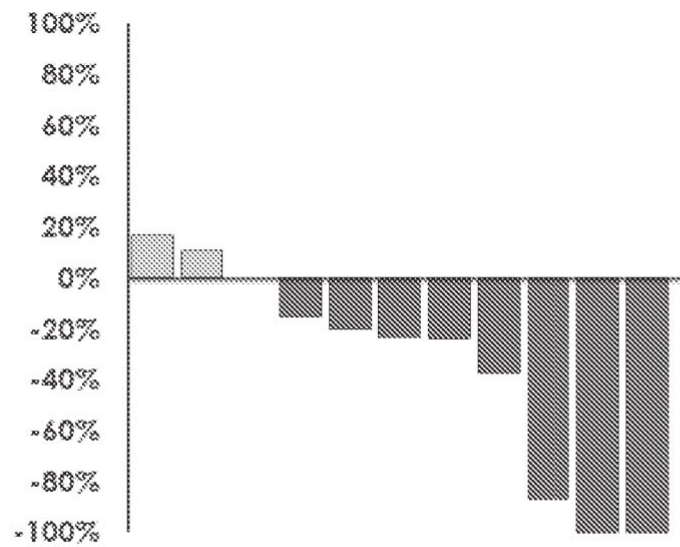


FIG. 4B

Tratamiento con NEOD001 en pacientes con neuropatía periférica
Mejora de neuropatía periférica en el mes 10

	NEOD001	
	Mediana	Media
N	11	11
Valor inicial	20,0	28,1
Diferencia de puntos en el mes 10	-7	-9,5

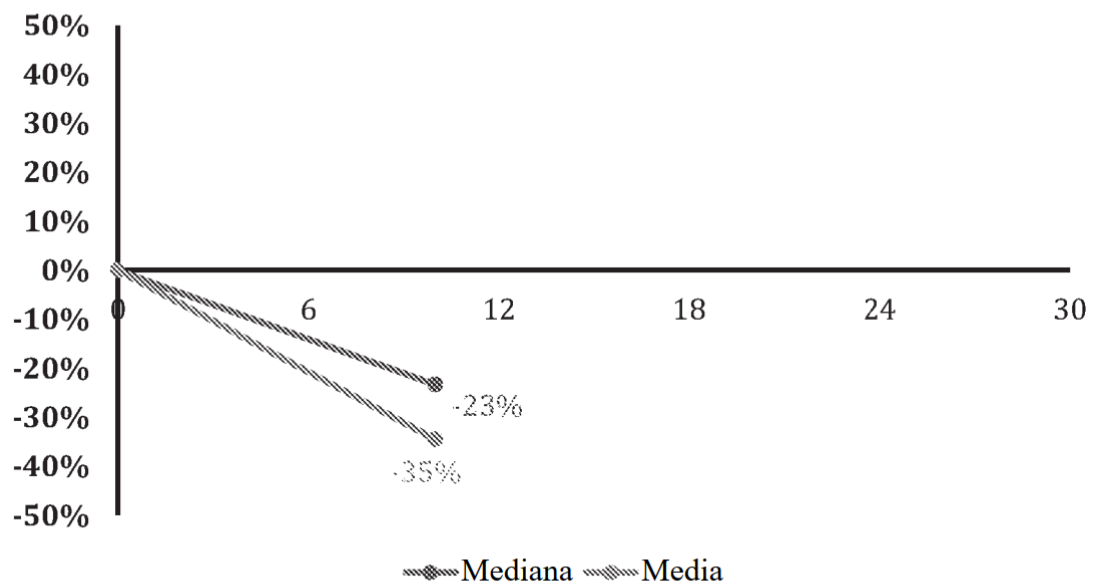


FIG. 5