

Domeniul invenției

Prezenta invenție se referă la o paradigmă de tratament cuprinzând anticorpi anti-CD19 și venetoclax pentru utilizare în tratamentul limfomului non-Hodgkin, leucemiei limfocitare cronice și/sau limfomului limfocitar mic. Anticorpii anti-CD19, în particular MOR00208, și venetoclax sunt administrați pacienților care suferă de limfom non-Hodgkin (NHL), leucemie limfocitară cronică (CLL) și/sau limfom limfocitar mic (SLL) în conformitate cu o paradigmă de tratament specifică pentru a diminua terapia asociată cu sindromul de lizare tumorală.

Fundal

Celulele B sunt limfocite care joacă un rol important în răspunsul imun umoral. Ele sunt produse în măduva osoasă a majorității mamiferelor, și reprezintă 5-15% din grupul de limfoide în circulație. Funcția principală a celulelor B este de a crea anticorpi împotriva a diferiți antigeni, și sunt o componentă esențială a sistemului imunitar adaptiv. Datorită rolului lor critic în reglarea sistemului imunitar, dereglarea celulelor B este asociată cu o varietate de tulburări, cum ar fi limfoame, și leucemie. Acestea includ limfom non-Hodgkin (NHL), leucemie limfocitară cronică (CLL) și limfom limfocitar mic (SSL).

NHL este o malignitate eterogenă având originea în limfocite. În Statele Unite (U.S.), incidența este estimată la 65.000/an cu o mortalitate de aproximativ 20.000 (American Cancer Society, 2006; și SEER Cancer Statistics Review). Boala poate apare la toate vârstele, cu debutul uzual începând la adulții de peste 40 ani, cu incidența crescând cu vârsta. NHL este caracterizat printr-o proliferare clonală a limfocitelor care se acumulează în nodulii limfatici, sânge, măduva osoasă și splină, deși poate fi implicat orice organ major. Sistemul de clasificare curentă utilizat de patologii și clinicieni este Clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății (WHO) a Tumorilor, care organizează NHL în neoplasme precursorale și mature cu celule B sau cu celule T. PDQ împarte în prezent NHL ca indolent sau agresiv pentru intrare în studii clinice. Gruparea NHL indolentă constă în primul rând din subtipuri foliculare, limfom limfocitar mic, MALT (țesut limfoid asociat cu mucoasa), și zona marginală; gruparea indolentă cuprinde aproximativ 50% din noii pacienți diagnosticați cu NHL cu celule B. NHL agresiv include pacienții cu diagnostice histologice de, în primul rând limfom difuz cu celule B mari (DLBL, DLBCL, sau DLCL) (40% din noii pacienți diagnosticați au limfom difuz cu celule mari), limfom Burkitt, și limfom cu celule de manta.

În plus față de NHL există câteva tipuri de leucemii care rezultă din dereglarea celulelor B.

Leucemia limfocitară cronică (cunoscută de asemenea ca „leucemie limfoidă cronică” sau „CLL”), este un tip de leucemie la adulți cauzată de o acumulare anormală de limfocite B. În CLL, limfocitele maligne pot arăta normal și mature, dar ele nu sunt capabile să facă față eficient infecției. CLL este cea mai comună formă de leucemie la adulți. Bărbații sunt de două ori mai predispuși să dezvolte CLL ca femeile. Totuși, factorul de risc cheie este vârsta. Peste 75% din noile cazuri sunt diagnosticate la pacienți cu vârste de peste 50 de ani. Mai mult de 10.000 cazuri sunt diagnosticate în fiecare an și mortalitatea este aproape de 5.000 pe an (American Cancer Society, 2006; și SEER Cancer Statistics Review). CLL este o boală incurabilă, dar progresează lent în cele mai multe cazuri. Mulți oameni cu CLL duc o viață normală și activă timp de mulți ani. Datorită debutului său lent, CLL în stadiu timpuriu este în general netratat deoarece se crede că acea intervenție CLL timpurie nu îmbunătățește timpul de supraviețuire sau calitatea vieții. În schimb, afecțiunea este monitorizată în timp. Tratamentele CLL inițiale variază depinzând de diagnosticul exact și progresul bolii. Există zeci de agenți utilizați pentru terapia CLL. Regimurile chimioterapeutice combinate cum ar fi FCR (fludarabină, ciclofosamidă și rituximab), și BR (ibrutinib și rituximab) sunt eficiente atât în CLL nou diagnosticat cât și în CLL recidivat. Transplantul alogeneic de măduvă osoasă (celule stem) este rar utilizat ca tratament de prima linie pentru CLL din cauza riscului său.

Un alt tip de leucemie este limfomul limfocitar mic (SLL) care este considerat o variantă a CLL căreia îi lipsește limfocitoza clonală necesară pentru diagnosticul CLL, dar cu care altfel

partajează caracteristici patologice și imunofenotipice (Campo și colab., 2011). Definiția SLL necesită prezența limfadenopatiei și/sau splenomegaliei. Mai mult, numărul de limfocite B din sângele periferic ar trebui să nu depășească $5 \times 10^9/L$. În SLL, diagnosticul ar trebui să fie confirmat de evaluarea histopatologică a unei biopsii a nodulilor limfatici ori de câte ori este posibil (Hallek și colab., 2008). Incidența SLL este de aproximativ 25% din CLL în US (Dores și colab., 2007).

Molecula CD19 umană este un receptor structural de suprafață celulară distinct, exprimat pe suprafața celulelor B umane, incluzând, fără a se limita la, celule pre-B, celule B în dezvoltare timpurie (adică, celule B imature), celule B mature prin diferențiere terminală în celulele din plasmă, și celule B maligne. CD 19 este exprimată de către majoritatea leucemiilor limfoblastice acute pre-B (ALL), limfoamelor non-Hodgkin, leucemiilor limfocitare cronice cu celule B (CLL), limfoamelor limfocitare mici (SLL), leucemiilor pro-limfocitare, leucemiilor cu celule păroase, leucemiilor limfocitare acute comune, și a unor leucemii limfoblastice acute nule (Nadler și colab, J. Immunol., 131 :244-250 (1983), Loken și colab, Blood, 70:1316-1324 (1987), Uckun și colab, Blood, 71 :13- 29 (1988), Anderson și colab, 1984. Blood, 63:1424-1433 (1984), Scheuermann, Leuk. Lymphoma, 18:385-397(1995)). The expression of CD 19 on plasma cells further suggests it may be expressed on differentiated B cells tumors such as multiple myeloma, plasmacytomas, Waldenstrom's tumors (Grossbard și colab., Br. J. Haematol, 102:509- 15(1998); Treon și colab, Semin. Oncol, 30:248-52(2003)).

Prin urmare, antigenul CD19 este o țintă pentru imunoterapie în tratamentul limfomului non-Hodgkin, leucemiei limfocitare cronice și/sau limfomului limfocitar mic, incluzând fiecare din subtipurile descrise aici.

MOR00208 (denumit anterior XmAb5574) este un anticorp Fc monoclonal umanizat modificat genetic care se leagă la CD19. Creșterea legării lui MOR00208 Fc la FcγR, din cauza mutațiilor XmAb modificate genetic, ameliorează semnificativ citotoxicitatea mediată de celulă dependentă de anticorp in-vitro (ADCC), fagocitoza mediată de celulă dependentă de anticorp (ADCP), și efectele citotoxice directe (apoptoză) pe tumoare față de anticorpii nemodificați. Nu s-a dovedit că MOR00208 mediază citotoxicitatea dependentă de complement. În studiile anterioare MOR00208 a fost combinat cu fludarabină, bendamustină, idelalisib și de asemenea venetoclax. Au fost observate activități sinergice pentru partenerii individuali de combinație ai MOR00208 (WO2013/24097, WO2013/024095, WO2017/032679 și WO2018/07812).

Mai mult, celulele T ale receptorului antigenului himeric (CAR) care țințesc CD19 și ABT-737, un inhibitor al BCL-2, navitoclax, a fost utilizat în combinație pentru a trata malignitățile celulei B (Karlsson și colab, Cancer Gene Therapy, vol. 20, nr. 7, 21.06.2013, paginile 386-393).

MOR00208 a fost sau este studiat în prezent în câteva studii clinice în CLL, ALL și NHL. NCT02639910 descrie un studiu multicentru pentru a evalua eficacitatea și siguranța MOR00208 combinat cu idelalisib sau venetoclax la pacienții cu CLUSLL recidivat sau refractar tratați anterior cu inhibitor de tirozin kinază Bruton (btk). Boxhammer și colab. descriu o combinație de MOR00208 și idelalisib sau venetoclax pentru a inhiba creșterea CLL (<https://librarv.ehaweb.org/eha/2017/22nd/182482/>). Într-un studiu curent de fază II (COSMOS) este studiată eficacitatea și siguranța lui MOR00208 plus venetoclax la pacienții cu CLL, SLL recidivate sau refractare. Venetoclax, cunoscut de asemenea ca GDC-0199, ABT-199, și RG7601 este un inhibitor BCL-2 indicat pentru tratamentul pacienților cu leucemie limfocitară cronică (CLL) cu deleție 17p, după cum s-a detectat printr-un test aprobat de FDA, care au primit cel puțin o terapie anterioară. Venetoclax este descris în brevetele SUA nr. 8.546.399 și 9.174.982.

Totuși, tratamentul cu anticorpi anti-CD19 și de asemenea tratamentul cu venetoclax nu sunt fără efectele secundare ale acestora. Sindromul de Lizare Tumorală (TLS) este riscul major al tratamentului cu venetoclax. TLS și anormalitățile de laborator relevante au fost raportate la 6% din pacienții cu CLL (N=66) cu recomandarea stratificării riscului, regimului de dozare și a profilaxiei. De asemenea, cinci pacienți sub tratament cu MOR00208 (4%) au dezvoltat TLS până acum. Trei cu afecțiunea ALL (14%), unul cu NHL (1%) și unul cu CLL (4%).

Sindromul de lizare tumorală (TLS) este un sindrom metabolic care este cauzat de uciderea bruscă a celulelor tumorale cu uciderea celulelor antitumorale, și eliberarea ulterioară a conținuturilor celulare cu eliberarea unor cantități mari de potasiu, fosfat, și acizi nucleici în circulația sistemică. Catabolismul acizilor nucleici la acid uric conduce la hiperuricemie; creșterea semnificativă a excreției acidului uric poate conduce la precipitarea acidului uric în tubii renali și vasoconstricția renală, autoreglarea alterată, un flux renal scăzut, oxidare, și inflamație, conducând la leziuni renale acute. Hiperfosfatemia cu depunerea de fosfat de calciu în tubii renali poate de asemenea cauza leziuni renale acute. Concentrații ridicate atât de acid uric cât și de fosfat potențează riscul leziunilor renale acute deoarece acidul uric precipită mai ușor în prezența fosfatului de calciu și vice versa, ceea ce conduce la hiperkalemie, hiperfosfotemie, hipocalcemie, remie, și insuficiență renală acută. Apare de obicei la pacienții cu tumori voluminoase, care proliferază rapid, responsive la tratament (Jagasia și colab., Complications of hematopoietic neoplasms. Wintrobe MM, Greer JP, Foerster J, și colab. Wintrobe's Clinical Hematology. Ed. a 11-a Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. Vol II: 1919-44).

Totuși terapia pe baza combinației de MOR00208 și venetoclax furnizează o abordare terapeutică promițătoare pentru utilizare în tratamentul CLL, NHL și/sau ALL, dar poartă un risc potențial crescut pentru TLS pe baza citotoxicităților aditive/care se suprapun ale MOR00208 și venetoclax.

Deși majoritatea evenimentelor adverse sunt tolerabile și acceptabile, este un scop permanent acela de a identifica cea mai bună dozare tolerabilă a unor astfel de terapeutici pentru a diminua efectele secundare cum ar fi TLS. Corespunzător, prezenta invenție se referă la o paradigmă de tratament pentru combinația de MOR00208 și venetoclax care reduce riscul unui răspuns inflamator advers, cum ar fi TLS, și care poate fi administrată fără a afecta advers eficacitatea tratamentului combinat cu MOR00208 și venetoclax.

Rezumat

Orice referiri în descriere la metode de tratament se referă la compușii, compozițiile farmaceutice și medicamentele din prezenta invenție pentru utilizare într-o metodă pentru tratamentul corpului uman (sau animal) prin terapie.

Prezenta invenție se referă la o paradigmă de tratament pentru o terapie de combinație cuprinzând un anticorp anti-CD19, în particular MOR00208, și un inhibitor BCL-2, în particular venetoclax, care diminuează riscul terapiei asociate cu sindromul TLS.

Prezenta invenție furnizează o combinație cuprinzând un anticorp anti-CD19 și un inhibitor BCL-2, pentru utilizare în tratamentul unui pacient care suferă de limfom non-Hodgkin, leucemie limfocitară cronică și/sau limfom limfocitar mic, în care respectivul anticorp anti-CD19 este administrat cu cel puțin 7 zile înainte de prima administrare a respectivului inhibitor BCL-2, în care respectivul inhibitor BCL-2 este venetoclax și în care anticorpul anti-CD19 cuprinde o regiune HCDR1 cuprinzând secvența SYVMH (SEQ ID NO: 1), o regiune HCDR2 cuprinzând secvența NPYNDG (SEQ ID NO: 2), o regiune HCDR3 cuprinzând secvența GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), o regiune LCDR1 cuprinzând secvența RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), o regiune LCDR2 cuprinzând secvența RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), și o regiune LCDR3 cuprinzând secvența MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6).

Noul tratament translatează tratamentul combinat într-un profil de siguranță mai bun fără întârzierea acordării îngrijirii pacienților care au nevoie de aceasta. Pentru a preveni un risc crescut de TLS prin utilizarea concomitentă a ambelor medicamente, tratamentul cu MOR00208 va începe cu o săptămână înainte de începerea tratamentului de intensificare cu venetoclax la cea mai mică doză de 20 mg. Administrarea de MOR00208 în prima săptămână (doza inițială în ziua 1 și doza de încărcare în ziua 4) scade semnificativ numărul absolut de limfocite (ALC) aproape sau chiar sub pragul critic de $25 \times 10^9/L$ pentru evaluarea sarcinii tumorale descrisă în Informația de Prescriere a Venclexta®, diminuând astfel riscul de TLS pentru tratamentul combinat

ulterior de MOR00208 cu venetoclax în timpul fazei de intensificare săptămânale a venetoclaxului.

În conformitate cu Informația de Prescriere a Venclexta®, doza de venetoclax este administrată în conformitate cu un program de intensificare săptămânal timp de 5 săptămâni la doza recomandată zilnică de 400 mg. Programul de dozare de intensificare de 5 săptămâni, începând cu ziua 8, este conceput pentru a reduce gradual încărcare tumorală (diminuare) scăzând astfel riscul de a dezvolta un sindrom de lizare tumorală (TLS).

Într-o realizare pacientul este un pacient uman.

Într-o realizare, respectivul anticorp anti-CD19 și respectivul inhibitor BCL-2 sunt administrate separat. Într-o altă realizare, respectivul anticorp anti-CD19 este administrat cu cel puțin 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 sau 21 zile înainte de prima administrare a respectivului inhibitor BCL-2.

Într-o realizare, prezenta invenție furnizează o combinație cum s-a definit în revendicări, cuprinzând un anticorp anti-CD19 și un inhibitor BCL-2, pentru utilizare în tratamentul unui pacient care suferă de limfom non-Hodgkin, leucemie limfocitară cronică și/sau limfom limfocitar mic, în care respectivul anticorp anti-CD19 este administrat săptămânal, bisăptămânal sau lunar după o primă administrare în ziua 1 și în care inhibitorul BCL-2 este administrat pentru prima dată în ziua 8 cu o doză inițială pentru o intensificare de o săptămână. Într-o realizare suplimentară, anticorpul anti-CD19 după o primă administrare în ziua 1 este administrat săptămânal în primele 3 luni. Într-o realizare suplimentară anticorpul anti-CD19 după o primă administrare în ziua 1 este administrat săptămânal în primele 3 luni și bisăptămânal pentru cel puțin următoarele 3 luni. Într-o altă realizare, anticorpul anti-CD19, după o primă administrare în ziua 1 este administrat săptămânal în primele 3 luni, bisăptămânal pentru următoarele 3 luni și apoi lunar. În încă o altă realizare, anticorpul anti-CD19, după o primă administrare în ziua 1, este administrat săptămânal în primele 3 luni, bisăptămânal pentru următoarele 3 luni și apoi lunar cu o doză suplimentară în ziua 4. Într-o realizare suplimentară, există o dozare suplimentară a anticorpului anti-CD19 în ziua 4.

Într-o realizare, prezenta invenție furnizează o combinație cum s-a definit în revendicări, cuprinzând un anticorp anti-CD19 și un inhibitor BCL-2, pentru utilizare în tratamentul unui pacient care suferă de limfom non-Hodgkin, leucemie limfocitară cronică și/sau limfom limfocitar mic, în care respectivul anticorp anti-CD19 este administrat săptămânal, bisăptămânal sau lunar după o primă administrare în ziua 1 și în care respectivul inhibitor BCL-2 este administrat pentru prima dată în ziua 8 cu o doză inițială de 20mg urmată de o dozare de intensificare săptămânală de 50mg, 100mg, 200mg și 400mg. Într-o altă realizare, inhibitorul BCL-2 este administrat pentru prima dată în ziua 8 cu o doză inițială de 20mg urmată de o dozare de intensificare săptămânală de 50mg, 100mg, 200mg și 400mg urmată de o dozare zilnică de 400mg.

Într-o realizare, prezenta invenție furnizează o combinație cum s-a definit în revendicări, cuprinzând un anticorp anti-CD19 și un inhibitor BCL-2, pentru utilizare în tratamentul unui pacient care suferă de limfom non-Hodgkin, leucemie limfocitară cronică și/sau limfom limfocitar mic, în care respectivul anticorp anti-CD19 după o primă administrare în ziua 1 este administrat săptămânal în primele 3 luni, bisăptămânal pentru următoarele 3 luni și apoi lunar și în care respectivul inhibitor BCL-2 este administrat pentru prima dată în ziua 8 cu o doză inițială de 20mg urmată de o dozare de intensificare săptămânală de 50mg, 100mg, 200mg și 400mg. Într-o altă realizare, inhibitorul BCL-2 este administrat pentru prima dată în ziua 8 cu o doză inițială de 20mg urmată de o dozare de intensificare săptămânală de 50mg, 100mg, 200mg și 400mg urmată de o dozare zilnică de 400mg.

Într-o realizare, respectivul anticorp anti-CD19 cuprinde un lanț greu variabil cuprinzând secvența

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKY
NEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDAMYCYARGTYYYGTRVFDYWGGQGLTVTVSS
(SEQ ID NO: 10) și un lanț ușor variabil de secvență

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNS
GVPDRFSGSGSGTEFTLTISSELEPEDFAVYYCMQHLEYIPITFGAGTKLEIK (SEQ ID NO: 11).

Într-o altă realizare, respectivul anticorp anti-CD19 cuprinde un domeniu constant al lanțului greu cuprinzând secvența

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR
VVSVELTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAAPEEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ
VSLTCLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 12).

Într-o altă realizare, respectivul anticorp anti-CD19 cuprinde un domeniu constant al lanțului ușor cuprinzând secvența

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 13).

Într-o altă realizare, respectivul anticorp anti-CD19 cuprinde un domeniu constant al lanțului greu cuprinzând secvența

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR
VVSVELTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAAPEEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ
VSLTCLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 12) și un domeniu constant al lanțului

ușor cuprinzând secvența

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 13).

Într-o altă realizare respectivul anticorp anti-CD19 este administrat într-o concentrație de 12mg/kg.

Într-o altă realizare, prezenta invenție furnizează o combinație cum s-a definit în revendicări, pentru utilizare în tratamentul leucemiei limfocitare cronice, limfomului limfocitar mic sau limfomului non-Hodgkin, în care limfomul non-Hodgkin este selectat din grupul constând din limfom folicular, limfom limfocitar mic, limfom tisular limfoid asociat cu mucoasa, limfom al zonei marginale, limfom difuz cu celule B mari, limfom Burkitt, și limfom cu celule de manta.

Descrierea desenelor

Figura 1 ilustrează intensificarea venetoclaxului.

Figura 2 prezintă secvența de aminoacizi a domeniilor variabile ale MOR00208.

Figura 3 prezintă secvența de aminoacizi a regiunilor Fc ale MOR00208.

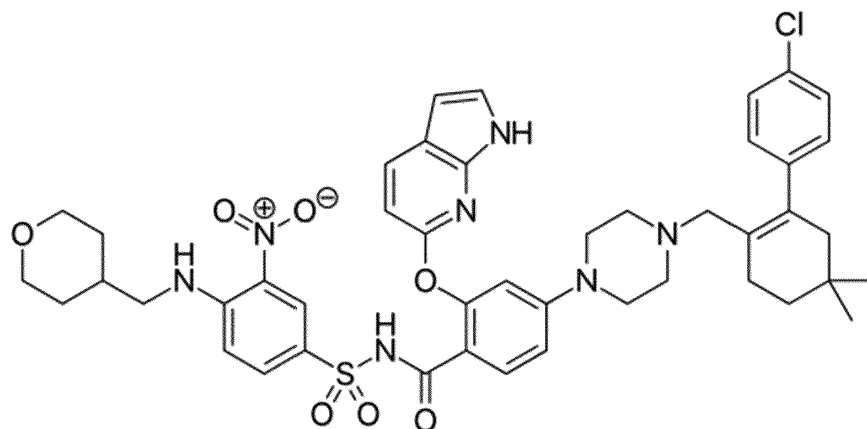
Descriere detaliată a invenției

Termenul „**anticorp**” înseamnă anticorpi monoclonali, incluzând orice izotip, cum ar fi, IgG, IgM, IgA, IgD și IgE. Un anticorp IgG este compus din două lanțuri grele identice și două lanțuri ușoare identice care sunt îmbinate prin legături disulfură. Fiecare lanț greu și lanț ușor

conține o regiune constantă și o regiune variabilă. Fiecare regiune variabilă conține trei segmente denumite „regiuni determinante de complementaritate” („regiuni CDR”) sau „regiuni hipervariabile”, care sunt în primul rând responsabile pentru legarea unui epitop al unui antigen. Ele sunt denumite CDR1, CDR2, și CDR3, numerotate secvențial de la N-terminal. Porțiunile mai puternic conservate ale regiunilor variabile exterioare regiunilor CDR sunt denumite „regiuni cadru”. Un „fragment de anticorp” înseamnă un fragment Fv, scFv, dsFv, Fab, Fab' F(ab')₂, sau alt fragment, care conține cel puțin un lanț greu variabil sau un lanț ușor variabil, fiecare conținând regiuni CDR și regiuni cadru.

Bcl-2 (limfom 2 al celulei B), codificat la oameni de către gena BCL2, este membrul fondator al familiei Bcl-2 de proteine reglatoare care reglează moartea celulară (apoptoza), fie prin inducerea (proapoptoză) sau inhibarea (antiapoptoză) apoptozei. Bcl-2 este referențiat de către gena NCBI cu numărul 596. Bcl-2 este considerat specific o proteină antiapoptotică importantă și este clasificat astfel ca un oncogen. Bcl-2 își trage numele său de la limfomul 2 al celulei B, deoarece este cel de al doilea membru al unui interval de proteine descrise inițial în translocării cromozomiale care implică cromozomii 14 și 18 în limfoame foliculare. Ortologii (cum ar fi Bcl2 la șoareci) au fost identificați în numeroase mamifere pentru care sunt disponibile date genomice complete.

Un „**inhibitor BCL-2**” este o clasă de medicamente care funcționează prin inhibarea proteinei antiapoptotice a limfomului 2 cu celule B (Bcl-2), conducând la moartea celulară programată a celulelor. Inhibitorul BCL-2 include venetoclax. Venetoclax este comercializat de către Abbvie și Genentech (nume comercial VENCLEXTA™, cunoscut de asemenea ca GDC-0199, ABT-199, și RG7601). Venetoclax este în prezent etichetat pentru tratamentul pacienților cu leucemie limfocitară cronică (CLL) cu deleție 17p, după cum s-a detectat printr-un test aprobat de FDA, care au primit cel puțin o terapie anterioară. Formula venetoclaxului este 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-1-ciclohexen-1-il]metil)-1-piperazinil)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1H-pirol[2,3-b]piridin-5-iloxi) benzamidă și are următoarea structură:



„**Venetoclax**”, „**ABT**”, și „**ABT-199**” sunt utilizate aici ca sinonime.

Alți inhibitori BCL-2 includ:

Genasense: Un medicament oligonucleotidic antisens Genasense (G3139) a fost dezvoltat de către Genta Incorporated pentru a ținti Bcl-2. O catenă ADN sau ARN antisens este necodificatoare și complementară cu catena codificatoare (care este tiparul pentru producerea respectivului ARN sau proteine). Un medicament antisens este o secvență scurtă de ARN care hibridizează cu, și inactivează ARNm, împiedicând formarea proteinei. Proliferarea celulară a limfomului uman (cu translocarea t(14;18)) ar putea fi inhibată cu ARN antisens ținut la regiunea codonului de start al Bcl-2 ARNm. Studiile in vitro - au condus la identificarea de Genasense, care este complementară la primii 6 codoni ai Bcl-2 ARNm. Acestea au prezentat rezultate de succes

în studiile de fază I/II pentru limfom. Un studiu amplu de fază III a fost lansat în 2004. Începând cu 2016, medicamentul nu a mai fost aprobat și dezvoltatorul său a ieșit din afacere.

ABT-737 și ABT-263: la mijlocul anilor 2000, Abbott Laboratories au dezvoltat un nou inhibitor al Bcl-2, Bcl-xL și Bcl-w, cunoscut ca ABT-737. Acest compus este parte a unui grup de inhibitori mimetici de molecule mici BH3 (SMI) care țintesc aceste familii de proteine Bcl-2, dar nu și A1 sau Mcl-1. ABT-737 este superior inhibitorilor Bcl-2 anteriori dată fiind afinitatea sa mai ridicată pentru Bcl-2, Bcl-xL și Bcl-w. Studiile in vitro au arătat că celulele primare de la pacienții cu malignități ale celulei B sunt sensibile la ABT-737. În modelele pe animale, el îmbunătățește supraviețuirea, determină regresia tumorii și vindecă un procentaj mare de șoareci. În studiile preclinice care utilizează xenogrefe de la pacient, ABT-737 a prezentat eficacitate în tratarea limfomului și a altor cancere ale sângelui. Datorită proprietăților sale farmacologice nefavorabile, ABT-737 nu este adecvat pentru studiile clinice, în timp ce derivatul său ABT-263 are activitate similară asupra liniilor celulare de cancer pulmonar microcelular (SCLC) și a fost introdus în studiile clinice.

Termenul „**intensificare**” utilizat aici înseamnă creșterea unei doze de la un prim punct stabilit la alte puncte stabilite pe o perioadă predeterminată de timp.

„**VH**” se referă la regiunea variabilă a unui lanț greu de imunoglobulină al unui anticorp, sau fragment de anticorp. „**VL**” se referă la regiunea variabilă a lanțului ușor de imunoglobulină al unui anticorp, sau fragment de anticorp.

Termenul „**CD19**” se referă la proteina cunoscută ca CD19, având următoarele sinonime: B4, antigen B-limfocitar CD19, antigen de suprafață B-limfocitar B4, CVID3, antigen de diferențiere CD19, MGC12802, și antigen de suprafață al celulei T Leu-12.

CD19 uman are secvența de aminoacizi de:

```
MPPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPF
LKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELF
RWNVSDLGGLGCGLKNSRSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSL N
QSLSQDLTMAPGSTLWLSGVPDVSVRGPLSWTHVHPKGP KSLLSLELKDDRPARDMW
VMETGLLLPRATAQDAGKYYCHRG NLTMSFHLEITARPVLWHWLLRTGGWKVSAVTLAYLI
FCLCSLVGILHLQRALVLRKRKRMTDPTRRFFKVTPPPGSGPQNQYGNVLSLPTPTSGLG
RAQRWAAGLGGTAPSYGNPSSDVQADGALGSRSPPGVGPEEEEEEGEGYEEDSEEDSEFY
ENDSNLGQDQLSQDGSYENPEDEPLGPEDEDSFSNAESYENEDEELTQPVARTMDFLSP
HGS AWDP SREATSLGSQSYEDMRGILYAAPQLRSIRGQPGPNHEEDADSYENMDNPDGP
DPAWGGGGRMGTWSTR. (SEQ ID NO: 7)
```

„**MOR00208**” este un anticorp anti-CD19. Secvența de aminoacizi a domeniului variabil este prevăzută în Figura 2. Secvența de aminoacizi a regiunilor Fc ale lanțurilor greu și ușor ale MOR00208 este furnizată în Figura 3. „MOR00208” și „XmAb 5574” sunt utilizate ca sinonime pentru a descrie anticorpul prezentat în Figurile 2 și 3. Anticorpul MOR00208 este descris în publicația de cerere de brevet SUA nr. 2010-0272723 A1, care descrie anticorpul denumit 4G7 H1.52 Hibrid S239D/I332E / 4G7 L1.155 (denumit mai târziu MOR00208) după cum urmează:

>4G7 H1.52 Hibrid S239D/I332E

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWMGYINPYN
 DGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGT
 LVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV
 LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL
 GGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
 FNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAAKEEKTISKTGQPREPQVYTLPPSRE
 EMTKNQVSLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
 WQQGNVVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 14)

> 4G7 L1.155

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRM
 SNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSELPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKRTVAAPS
 VFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL
 SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 15)

Anticorpi suplimentari specifici pentru CD19 sunt descriși în brevetul SUA nr. 7.109.304 (Immunomedics); publicația brevetului SUA nr. 2009-0142349 A1 (Medarex); publicația brevetului SUA nr. 2008-0138336 A1 (Medimmune); publicația brevetului SUA nr. 2007-0154473 A1 (Merck Brevet GmbH); brevetul SUA nr. 7.968.687 (Seattle Genetics); și publicația brevetului SUA nr. 2010-0215651 A1 (Glenmark Pharmaceuticals).

„**Regiune Fc**” înseamna regiunea constantă a unui anticorp, care la oameni poate fi de subclasă IgG1, 2, 3, 4 sau alta. Secvențele regiunilor Fc umane sunt disponibile la website-ul IMGT.

O „**combinație**” înseamnă mai mult de un articol, de exemplu un compus cum ar fi un anticorp și venetoclax.

Cele două componente ale combinației din prezenta invenție, adică anticorpul specific pentru CD19 și venetoclaxul, pot fi administrate împreună, simultan, separat sau ulterior, fie fizic sau fie în timp.

Venetoclax este în prezent luat oral și este în prezent dozat o dată pe zi. MOR00208 este în prezent administrat intravenos, și este în prezent dozat fie o dată pe săptămână („**săptămânal**”) sau fie o dată la fiecare două săptămâni („**bisăptămânal**”) sau o dată pe lună („**lunar**”).

Preferabil, administrarea ambelor medicamente permite ca ambele medicamente să fi active în pacient în același timp. De exemplu, dacă MOR00208 este dozat săptămânal și venetoclaxul este dozat zilnic atunci substanța activă a ambelor medicamente este prezentă în pacient în același timp. Într-o realizare, MOR00208, este administrat înainte de, și/sau separat de, administrarea de venetoclax.

Simultan înseamnă că cele două componente sunt administrate la un interval de timp unde ambele componente (medicamente) sunt active în pacient în același timp.

Administrare împreună poate însemna administrare în același timp.

Componentele combinației pot fi formulate în diferite compoziții farmaceutice. O compoziție farmaceutică include un agent activ, de exemplu un anticorp pentru utilizare terapeutică la oameni. O compoziție farmaceutică poate include purtători sau excipienți acceptabili.

„Administrat” sau „administrare” include dar nu este limitat la livrarea unei forme injectabile, cum ar fi, de exemplu, o cale intravenoasă, intramusculară, intradermală sau subcutanată sau o cale mucozală, de exemplu, ca pulverizator nazal sau aerosol pentru inhalare sau ca o soluție ingerabilă, capsulă sau tabletă.

O „cantitate eficientă terapeutică” dintr-un compus sau combinație se referă la o cantitate suficientă pentru a vindeca, atenua sau opri parțial manifestările clinice ale unei boli sau tulburări date și a complicațiilor sale. Cantitatea care este eficientă pentru un anumit scop terapeutic va depinde de severitatea bolii sau leziunii precum și de greutatea și starea generală a subiectului. Se înțelege că determinarea unui dozaj adecvat poate fi obținută, utilizând experimentare de rutină, prin construcția unei matrice de valori și testarea diferitelor puncte din matrice, din care toate sunt în competența obișnuită a unui medic calificat sau om de știință clinic.

Realizări

Deoarece mecanismul de acțiune al venetoclaxului și al altor inhibitori BCL-2 sunt similare, se crede că acea paradigmă de dozare cum s-a divulgat aici ar trebui să fie de asemenea eficientă și să diminueze riscul de TLS la tratarea oamenilor având limfom non-Hodgkin, leucemie limfocitară cronică și/sau limfom limfocitar mic cu o combinație a anticorpului anti-CD19 exemplificat și a inhibitorului BCL-2, altul decât venetoclax.

Deoarece anticorpul anti-CD19 exemplificat și alți anticorpi anti-CD19 se leagă la CD19, se crede că acea paradigmă de dozare cum s-a divulgat aici ar trebui să fie de asemenea eficientă și să diminueze riscul de TLS la tratarea oamenilor având limfom non-Hodgkin, leucemie limfocitară cronică și/sau limfom limfocitar mic cu o combinație a oricărui anticorp anti-CD19 și un inhibitor al proteinei limfomului 2 cu celule B (Bcl-2), unde anticorpul anti-CD19 este, de exemplu, descris în publicația brevetului SUA nr. 2010-0272723 A1 (Xencor), WO2005012493, WO2010053716 (Immunomedics); WO2007002223 (Medarex); WO2008022152 (Xencor); WO2008031056 (Medimmune); WO 2007/076950 (Merck Brevet GmbH); WO 2009/052431 (Seattle Genetics); și WO2010095031 (Glenmark Pharmaceuticals).

Invenția revendicată furnizează o combinație cuprinzând un anticorp anti-CD19 și un inhibitor BCL-2, pentru utilizare în tratamentul unui pacient care suferă de limfom non-Hodgkin, leucemie limfocitară cronică și/sau limfom limfocitar mic, în care respectivul anticorp anti-CD19 este administrat cu cel puțin 7 zile înainte de prima administrare a respectivului inhibitor BCL-2, în care respectivul inhibitor BCL-2 este venetoclax și în care anticorpul anti-CD19 cuprinde o regiune HCDR1 cuprinzând secvența SYVMH (SEQ ID NO: 1), o regiune HCDR2 cuprinzând secvența NPYNDG (SEQ ID NO: 2), o regiune HCDR3 cuprinzând secvența GTYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), o regiune LCDR1 cuprinzând secvența RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), o regiune LCDR2 cuprinzând secvența RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), și o regiune LCDR3 cuprinzând secvența MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6).

Într-o realizare, prezenta invenție furnizează o combinație cum s-a definit în revendicări, cuprinzând un anticorp anti-CD19 și un inhibitor BCL-2, pentru utilizare în tratamentul unui pacient care suferă de limfom non-Hodgkin, leucemie limfocitară cronică și/sau limfom limfocitar mic, în care respectivul anticorp anti-CD19 este administrat săptămânal, bisăptămânal sau lunar după o primă administrare în ziua 1 și în care inhibitorul BCL-2 este administrat pentru prima dată în ziua 8 cu o doză inițială pentru o intensificare săptămânală.

Într-o realizare prezenta invenție furnizează o combinație cum s-a definit în revendicări cuprinzând un anticorp anti-CD19 și un inhibitor BCL-2, pentru utilizare în tratamentul unui pacient care suferă de limfom non-Hodgkin, leucemie limfocitară cronică și/sau limfom limfocitar mic, în care respectivul anticorp anti-CD19 este administrat săptămânal, bisăptămânal sau lunar după o primă administrare în ziua 1 și în care inhibitorul BCL-2 este administrat pentru prima dată în ziua 8 cu o doză inițială pentru o intensificare săptămânală până la doza zilnică de 400mg.

Într-o realizare suplimentară, anticorpul anti-CD19 după o primă administrare în ziua 1 este administrat săptămânal în primele 3 luni. Într-o realizare suplimentară, anticorpul anti-CD19 după o primă administrare în ziua 1 este administrat săptămânal în primele 3 luni și bisăptămânal pentru cel puțin următoarele 3 luni. Într-o altă realizare, anticorpul anti-CD19, după o primă administrare în ziua 1 este administrat săptămânal în primele 3 luni, bisăptămânal pentru următoarele 3 luni și apoi lunar. În încă o altă realizare anticorpul anti-CD19 după o primă administrare în ziua 1 este administrat săptămânal în primele 3 luni, bisăptămânal pentru următoarele 3 luni și apoi lunar cu o doză suplimentară în ziua 4. Într-o realizare suplimentară există o dozare suplimentară a anticorpului anti-CD19 în ziua 4.

Într-o realizare prezenta invenție furnizează o combinație cum s-a definit în revendicări, cuprinzând un anticorp anti-CD19 și un inhibitor BCL-2, pentru utilizare în tratamentul unui pacient care suferă de limfom non-Hodgkin, leucemie limfocitară cronică și/sau limfom limfocitar mic, în care respectivul anticorp anti-CD19 este administrat săptămânal, bisăptămânal sau lunar după o primă administrare în ziua 1 și în care respectivul inhibitor BCL-2 este administrat pentru prima dată în ziua 8 cu o doză inițială de 20mg urmată de o dozare de intensificare săptămânală de 50mg, 100mg, 200mg și 400mg. Într-o altă realizare inhibitorul BCL-2 este administrat pentru prima dată în ziua 8 cu o doză inițială de 20mg urmată de o dozare de intensificare săptămânală de 50mg, 100mg, 200mg și 400mg urmată de o dozare zilnică de 400mg. Într-o realizare suplimentară există o dozare suplimentară a anticorpului anti-CD19 în ziua 4.

Într-o realizare prezenta invenție furnizează o combinație cum s-a definit în revendicări cuprinzând un anticorp anti-CD19 și un inhibitor BCL-2, pentru utilizare în tratamentul unui pacient care suferă de limfom non-Hodgkin, leucemie limfocitară cronică și/sau limfom limfocitar mic, în care respectivul anticorp anti-CD19 după o primă administrare în ziua 1 este administrat săptămânal în primele 3 luni, bisăptămânal pentru următoarele 3 luni și apoi lunar și în care respectivul inhibitor BCL-2 este administrat pentru prima dată în ziua 8 cu o doză inițială de 20mg urmată de o dozare de intensificare săptămânală de 50mg, 100mg, 200mg și 400mg. Într-o altă realizare inhibitorul BCL-2 este administrat pentru prima dată în ziua 8 cu o doză inițială de 20mg urmată de o dozare de intensificare săptămânală de 50mg, 100mg, 200mg și 400mg urmată de o dozare zilnică de 400mg. Într-o realizare suplimentară există o dozare suplimentară a anticorpului anti-CD19 în ziua 4.

Într-o realizare prezenta invenție furnizează o combinație cum s-a definit în revendicări cuprinzând un anticorp anti-CD19 și un inhibitor BCL-2, pentru utilizare în tratamentul unui pacient care suferă de limfom non-Hodgkin, leucemie limfocitară cronică și/sau limfom limfocitar mic, în care respectivul anticorp anti-CD19 este administrat săptămânal, bisăptămânal sau lunar după o primă administrare în ziua 1 și în care respectivul inhibitor BCL-2 este administrat pentru prima dată în ziua 8 cu o doză inițială de 10, 15 sau 20mg urmată de o dozare de intensificare săptămânală de 20, 25, 30, 35, 40, 45 sau 50 mg, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85 90, 95 sau 100mg, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170,180, 190 sau 200mg și 200, 250, 300, 350 sau 400mg. Într-o altă realizare, inhibitorul BCL-2 este administrat pentru prima dată în ziua 8 cu o doză inițială de 20mg urmată de o dozare de intensificare săptămânală de 20, 25, 30, 35, 40, 45 sau 50 mg, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85 90, 95 sau 100mg, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170,180, 190 sau 200mg urmată de o dozare zilnică de 200, 250, 300, 350 sau 400mg. Într-o realizare suplimentară există o dozare suplimentară a anticorpului anti-CD19 în ziua 4.

Într-o realizare prezenta invenție furnizează o combinație cum s-a definit în revendicări, cuprinzând un anticorp anti-CD19 și un inhibitor BCL-2, pentru utilizare în tratamentul unui pacient care suferă de limfom non-Hodgkin, leucemie limfocitară cronică și/sau limfom limfocitar mic, în care respectivul anticorp anti-CD19 după o primă administrare în ziua 1 este administrat săptămânal în primele 3 luni, bisăptămânal pentru următoarele 3 luni și apoi lunar și în care respectivul inhibitor BCL-2 este administrat pentru prima dată în ziua 8 cu o doză inițială de 10, 15 sau 20mg urmată de o dozare de intensificare săptămânală de 20, 25, 30, 35, 40, 45 sau 50 mg, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85 90, 95 sau 100mg, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170,180, 190 sau 200mg și 200, 250, 300, 350 sau 400mg. Într-o altă realizare, inhibitorul BCL-2 este

administrat pentru prima dată în ziua 8 cu o doză inițială de 20mg urmată de o dozare de intensificare săptămânală de 20, 25, 30, 35, 40, 45 sau 50 mg, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85 90, 95 sau 100mg, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 sau 200mg urmată de o dozare zilnică de 200, 250, 300, 350 sau 400mg.

Într-o altă realizare, respectivul anticorp anti-CD19 este administrat într-o concentrație de 12mg/kg.

În realizări, componentele combinației, anticorp anti-CD19 și venetoclax, sunt administrate separat. Într-o realizare, venetoclaxul este administrat înainte de administrarea anticorpului anti-CD19.

În realizări, componentele combinației sunt administrate într-un moment când ambele componente (medicamente) sunt active în pacient în același timp. „Sinergismul” implică ca ambele medicamente să fie active în pacient în același timp. În realizări, componentele combinației sunt administrate împreună, simultan, separat sau ulterior, fie fizic sau fie în timp. În realizări, componentele combinației sunt administrate simultan.

În realizări, combinația este o compoziție farmaceutică. În realizări, compoziția cuprinde un purtător acceptabil. În realizări, combinația este administrată într-o cantitate eficientă.

În realizări, limfomul non-Hodgkin este limfom folicular. În realizări, limfomul non-Hodgkin este limfom limfocitar mic. În realizări, limfomul non-Hodgkin este limfom tisular limfoid asociat cu mucoasa. În realizări, limfomul non-Hodgkin este limfom al zonei marginale. În realizări, limfomul non-Hodgkin este limfom difuz cu celule B mari. În realizări, limfomul non-Hodgkin este limfom Burkitt. În realizări, limfomul non-Hodgkin este limfom cu celule de manta.

Într-o realizare, prezenta invenție furnizează o combinație cum s-a definit în revendicări, cuprinzând anticorpul MOR00208 și venetoclax, pentru utilizare în tratamentul unui pacient care suferă de limfom non-Hodgkin, leucemie limfocitară cronică și/sau limfom limfocitar mic, în care MOR00208 după o primă administrare în ziua 1 este administrat săptămânal în primele 3 luni, bisăptămânal pentru următoarele 3 luni și apoi lunar, cu o dozare suplimentară a MOR00208 în ziua 4 și în care venetoclaxul este administrat pentru prima dată în ziua 8 cu o doză inițială de 20mg urmată de o dozare de intensificare săptămânală de 50mg, 100mg, 200mg și 400mg. Într-o altă realizare, venetoclaxul este administrat pentru prima dată în ziua 8 cu o doză inițială de 20mg urmată de o dozare de intensificare săptămânală de 50mg, 100mg, 200mg și 400mg urmată de o dozare zilnică de 400mg. Într-o realizare, MOR00208 este administrat într-o concentrație de 12mg/kg.

Într-o realizare, prezenta invenție furnizează o combinație cum s-a definit în revendicări, cuprinzând un anticorp anti-CD19 și venetoclax, pentru utilizare în tratamentul unui pacient care suferă de limfom non-Hodgkin, leucemie limfocitară cronică și/sau limfom limfocitar mic, în care respectivul anticorp anti-CD19 după o primă administrare în ziua 1 este administrat săptămânal în primele 3 luni, bisăptămânal pentru următoarele 3 luni și apoi lunar, cu o dozare suplimentară în ziua 4 și în care venetoclaxul este administrat pentru prima dată în ziua 8 cu o doză inițială de 20mg urmată de o dozare de intensificare săptămânală de 50mg, 100mg, 200mg și 400mg. Într-o altă realizare, venetoclaxul este administrat pentru prima dată în ziua 8 cu o doză inițială de 20mg urmată de o dozare de intensificare săptămânală de 50mg, 100mg, 200mg și 400mg urmată de o dozare zilnică de 400mg.

Într-o altă realizare, respectivul anticorp anti-CD19 cuprinde un lanț greu variabil cuprinzând secvența

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKY
NEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSS

(SEQ ID NO: 10)

și un lanț ușor variabil cu secvența

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNS
GVPDRFSGSGSGTEFTLTISSELEPEDFAVYYCMQHLEYIPITFGAGTKLEIK (SEQ ID NO: 11).

Într-o altă realizare, respectivul anticorp anti-CD19 cuprinde un domeniu constant al lanțului greu cuprinzând secvența

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCPCPAPELLGQPDV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR
VVSFLTVMHQQDWLNGKEYKCKVSNKALPAAKEEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ
VSLTCLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 12).

Într-o altă realizare, respectivul anticorp anti-CD19 cuprinde un domeniu constant al lanțului ușor cuprinzând secvența

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KDYSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 13).

Într-o altă realizare, respectivul anticorp anti-CD19 cuprinde un domeniu constant al lanțului greu cuprinzând secvența

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCPCPAPELLGQPDV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR
VVSFLTVMHQQDWLNGKEYKCKVSNKALPAAKEEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ
VSLTC LVKG FYPS D IAVEWES N GQ PEN NYKTTTPM LDS DGSF F LYS KLTVD KSRWQQG
NV FSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 12) și un domeniu constant al lanțului
ușor cuprinzând secvența

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KD STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 13).

Într-o realizare, prezenta invenție furnizează o combinație cum s-a definit în revendicări, cuprinzând un anticorp anti-CD19 și venetoclax, pentru utilizare în tratamentul unui pacient care suferă de limfom non-Hodgkin, leucemie limfocitară cronică și/sau limfom limfocitar mic, în care respectivul anticorp anti-CD19 după o primă administrare în ziua 1 este administrat săptămânal în primele 3 luni, bisăptămânal pentru următoarele 3 luni și apoi lunar, cu o dozare suplimentară în ziua 4 și în care venetoclaxul este administrat pentru prima dată în ziua 8 cu o doză inițială de 20mg urmată de o dozare de intensificare săptămânală de 50mg, 100mg, 200mg și 400mg, în care respectivul anticorp anti-CD19 cuprinde un domeniu constant al lanțului greu cuprinzând secvența

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCPCPAPELLGQPDV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR
VVSFLTVMHQQDWLNGKEYKCKVSNKALPAAKEEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ
VSLTCLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 12)

și un domeniu constant al lanțului ușor cuprinzând secvența

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS

KD STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 13).

Într-o altă realizare, venetoclaxul este administrat pentru prima dată în ziua 8 cu o doză inițială de 20mg urmată de o dozare de intensificare săptămânală de 50mg, 100mg, 200mg și 400mg urmată de o dozare zilnică de 400mg.

Într-o realizare, prezenta invenție furnizează o combinație cum s-a definit în revendicări, cuprinzând un anticorp anti-CD19 și venetoclax, pentru utilizare în tratamentul unui pacient care suferă de limfom non-Hodgkin, leucemie limfocitară cronică și/sau limfom limfocitar mic, în care respectivul anticorp anti-CD19 este administrat în ziua 1, în ziua 4, în ziua 8 și săptămânal în primele 3 luni, bisăptămânal pentru următoarele 3 luni și apoi lunar și în care venetoclaxul este administrat pentru prima dată în ziua 8 cu o doză inițială de 20mg urmată de o dozare de intensificare săptămânală de 50mg, 100mg, 200mg și 400mg. Într-o altă realizare, venetoclaxul este administrat pentru prima dată în ziua 8 cu o doză inițială de 20mg urmată de o dozare de intensificare săptămânală de 50mg, 100mg, 200mg și 400mg urmată de o dozare zilnică de 400mg.

Exemple

Studiul

Acesta este un studiu multicentru, cu etichetă deschisă, de fază II al MOR00208 combinat cu venetoclax pentru tratamentul pacienților adulți cu CLL recidivat/refractor (R/R) sau cu SLL R/R pretratat cu un inhibitor BTK ca singur agent sau ca parte a unei terapii de combinație. Un total de 120 pacienți sunt înscrși în Europa și SUA. Obiectivul primar al studiului este de a determina siguranța și eficacitatea combinației dintre MOR00208 și venetoclax.

Studiul va include o fază de rulare de siguranță la care sunt înscrși 10-12 pacienți per tratament combinat. MOR00208 va fi administrat la o doză de 12,0 mg/kg ca perfuzie intravenoasă (IV) și venetoclaxul ca tablete de 400 mg doză orală zilnică.

Pentru a diminua riscul pentru TLS, tratamentul cu venetoclax este inițiat după un tratament inițial cu MOR00208 la 20 mg din ciclul 1 ziua 8 (C1D8) timp de 7 zile, urmat de un program de dozare de intensificare săptămânală până la doza zilnică recomandată de 400 mg.

Faza de rulare de siguranță este încheiată cu o evaluare a datelor de siguranță ale tuturor pacienților tratați odată ce 10 pacienți au finalizat cel puțin 5 săptămâni de tratament combinat. Toți cei 10-12 pacienți vor fi dozați secvențial, la o distanță de cel puțin o săptămână.

Evaluarea siguranței va fi efectuată de către un IDMC după primii 10 pacienți care au finalizat cel puțin 5 săptămâni de tratament combinat. Evaluarea va fi făcută de către IDMC cum s-a descris deja. Important, toți pacienții care au participat la faza de rulare de siguranță, vor fi spitalizați în ziua primelor două escaladări ale dozei de venetoclax (C1 D8 și C1 D15).

Criteriile pentru evaluarea siguranței terapiei combinate sunt stabilite în Planul Managementului de Siguranță al studiului.

Studiul începe când este cunoscut respectivul rezultat al fazei de rulare de siguranță. Dacă evaluarea de siguranță conduce la o reducere recomandată a dozei de venetoclax, sponsorul va reconsidera dozarea și va modifica protocolul corespunzător.

O analiză interimară va fi efectuată pentru fiecare cohortă din studiu pentru a verifica inutilitatea și siguranța. În timp ce este efectuată analiza interimară, nici un alt pacient nu va fi înscris în acea respectivă cohortă. Aceste analize interimare vor fi pe baza evaluării răspunsului și a datelor de siguranță ale pacienților înscrși până la momentul de timp al analizei interimare, care este definit ca 3 luni după începerea tratamentului celui de al 40-lea pacient.

Odată ce sunt recrutați 40 de pacienți, recrutarea este planificată să fie întreruptă pentru discuție cu sponsorul. Apoi recrutarea va fi continuată după efectuarea analizei interimare, după decizia sponsorului.

În timpul studiului, MOR00208 este administrat ca perfuzii de 12,0 mg/kg în cicluri de 28 de zile. Din ciclul 1 până la 3, fiecare ciclu constă din perfuzii săptămânale (în ziua 1, ziua 8, ziua 15 și ziua 22). În ciclul 1, este administrată o doză de încărcare suplimentară în ziua 4. Din ciclul 4 până la 6, MOR00208 este administrat pe o bază bisăptămănală cu perfuzii în ziua 1 și ziua 15 ale fiecărui ciclu. Apoi, MOR00208 este administrat în ziua 1 a fiecărui ciclu începând cu ciclul 7 ziua 1.

Venetoclax este autoadministrat începând din ciclul 1 ziua 8 și în ziua 1 a fiecărui ciclu în continuare. Tratamentul cu venetoclax poate fi modificat într-o manieră de de-escaladare sau pe o bază întreruptă după rezultatele clinice și de laborator. În cazul în care tratamentul cu venetoclax a fost oprit din cauza efectelor secundare suspectate a fi legate de venetoclax, pacientul poate continua tratamentul cu MOR00208.

Evaluările tumorale utilizate pentru determinarea obiectivului primar (ORR) și al obiectivelor de eficacitate secundare sunt evaluate prin revizia centralizată a datelor radiologice și clinice de către un Comitet de Revizie Radiologică/Clinică Independent (IRC).

Boala progresivă va necesita întreruperea medicației de studiu. Pacienților cărora le va fi întrerupt tratamentul din cauza bolii progresive vor fi monitorizați pentru supraviețuire la fiecare 3 luni până la 3 ani după EOT. Pacienților cărora le-a fost întrerupt tratamentul din alte motive decât boala progresivă sau retragerea consimțământului, vor fi supuși evaluării tumorii până când are loc PD. Apoi, ei vor fi monitorizați pentru supraviețuire la fiecare 3 luni.

Pacienții care beneficiază de tratament sunt lăsați să continue tratamentul cu MOR00208 dincolo de ciclul 24, la discreția investigatorului. Durata totală a studiului este limitată la 5 ani de la prima vizită a primului pacient. Depinzând de timpul de înscriere față de începerea studiului, durata participării la studiu este diferită pentru fiecare pacient.

Criterii de includere a pacienților

Populație de diagnostic/studiu

1. Vârsta ≥ 18 ani
2. Leucemie limfocitară cronică (CLL) sau limfom limfocitar mic (SLL):
 - a) istoric de diagnostic de CLL sau SLL care îndeplinește criteriul de diagnostic IWCLL
 - b) diagnostic confirmat histologic de SLL prin biopsia nodulilor limfatici și documentat în înregistrările medicale
 - c) indicație pentru tratament cum s-a definit prin instrucțiunile IWCLL
3. Pacienții trebuie să aibă ambele dintre următoarele:
 - a) boală recidivată¹ sau refractară² în timp ce primesc un inhibitor BTK (de exemplu, ibrutinib) sau intoleranță la o astfel de terapie
 - b) terapia cu un singur agent sau de combinație cu un inhibitor BTK pentru cel puțin o lună trebuie să fie terapia anticancer anterioară cea mai recentă a pacientului; ¹boala recidivată este definită ca boala progresivă la subiecții care au obținut anterior un PR sau CR la cea mai recentă terapie cu inhibitor BTK; ²boala refractară este definită ca boala progresivă la subiecții care nu au obținut anterior un PR sau CR la cea mai recentă terapie cu inhibitor BTK, sau boala stabilă ca cel mai bun răspuns după 12 luni de la primirea celei mai recente terapii cu inhibitor BTK
4. Starea de performanță a Grupului Estic de Cooperare Oncologică (ECOG) de la 0 până la 2

5. Pacienții cu un istoric medical anterior de transplant de celule stem autologe sau alogeneice trebuie să prezinte o recuperare hematologică totală fără nici o dovadă de boală activă grefă versus gazdă înainte de înscrierea în studiu.

6. Pacienții trebuie să îndeplinească următoarele criterii de laborator la selecție:

1. Funcționare adecvată a măduvei osoase după cum urmează:
 - a) număr absolut de neutrofile (ANC) $\geq 1,0 \times 10^9/L$
 - b) număr de trombocite $\geq 30 \times 10^9/L$ în absența dovezilor semnificative clinic de sângerare
 - c) hemoglobină $\geq 8,0$ g/dL
2. Funcționare adecvată hepatică și renală după cum urmează:
 - d) bilirubina serică totală $\leq 1,5 \times ULN$ sau $\leq 3 \times ULN$ în cazurile de implicare documentată a ficatului de către CLL (pentru pacienții cu boală Gilbert, bilirubina serică până la $3 \times ULN$ este permisă cu condiția să fie bilirubină directă normală)
 - e) ALT și AST $\leq 2,5 \times ULN$ sau $<3 \times ULN$ în cazurile de implicare documentată a ficatului de către CLL
 - f) eliminarea creatininei serice calculată utilizând o formulă standard Cockcroft-Gault trebuie să fie: ≥ 50 mL/min

Alte criterii de includere

7. Femeile aflate la vârstă fertilă (FCBP; vezi Appendix F) trebuie:

- a) să nu fie însărcinate, după cum s-a confirmat printr-un test de sarcină negativ la selecție și printr-un test de urină înainte de începerea terapiei de studiu
- b) abținerea de la alăptare și donarea de sânge sau ovocite în timpul studiului și timp de 3 luni după ultima doză a medicației de studiu (Notă: Tuturor pacienților femei le este interzisă donarea de sânge înainte de respectivul interval de timp)
- c) acordul cu testarea de sarcină în timpul studiului, și până la 3 luni după ce terapia de studiu s-a terminat. Această regulă se aplică chiar dacă pacientul practică abținerea sexuală completă și continuă
- d) se angajează să continue abținerea de la actul sexual heterosexual dacă este în conformitate cu stilul ei de viață sau este de acord să utilizeze și să respecte utilizarea mijloacelor de contracepție foarte eficiente fără întrerupere în timpul studiului și până la 3 luni după ultima doză a medicației de studiu
- e) FCBP care utilizează contraceptive hormonale ar trebui să adauge o metodă de barieră ca o a doua formă de contracepție deoarece nu se cunoaște în prezent dacă idelalisib sau venetoclax pot afecta eficacitatea contraceptivelor hormonale

8. Bărbații trebuie utilizeze o metodă de contracepție foarte eficientă fără întrerupere, dacă pacientul este activ sexual cu o FCBP, să se abțină de la donarea de sânge sau spermă în timpul participării la studiu și până la 3 luni după ultima doză a medicației de studiu.

Tratamente de studiu

În acest studiu cu etichetă deschisă, tratamentul constând din MOR00208 și venetoclax este cum a fost programat, până la progresul bolii, toxicitate neacceptabilă, sau întrerupere din orice alt motiv, oricare apare prima.

Fiecare investigator este responsabil să se asigure că livrările medicamentelor de studiu și a altor materiale de studiu de la sponsor și alte medicamente de la furnizorii adecvați sunt primite corect, înregistrate, gestionate și depozitate în siguranță și corespunzător în conformitate

cu toate instrucțiunile reglementare aplicabile, și utilizate în conformitate cu acest protocol. Investigatorul poate delega aceste sarcini unei alte persoane (în conformitate cu legislația și reglementările locale). Formularele de responsabilitate ale medicamentelor sunt ținute de către fiecare site care participă la studiu și verificate în timpul vizitelor de monitorizare. Toate dozajele prescrise pacientului și toate modificările de doză din timpul studiului trebuie să fie înregistrate în eCRF.

Medicamentul de studiu trebuie să fie mănuit și/sau preparat cum s-a descris în Manualul de Pregătire al Medicamentului de Studiu, broșura investigatorului (IB) pentru MOR00208, și alte documente relevante de siguranță (de exemplu, informația prescrisă de către FDA din SUA pentru venetoclax).

MOR00208

Produsul medicamentos MOR00208 (DP) trebuie să fie depozitat în frigider la 2 până la 8°C în ambalajul său original într-o facilitate de depozitare adecvată, accesibilă numai farmacistului, investigatorului, sau a unei persoane desemnate corespunzătoare.

MOR00208 DP este un liofilizat gălbui furnizat în fiole de sticlă de 20 mL de unică folosință. Fiecare fiolă conține 200 mg de MOR00208 pentru reconstituire cu 5 mL apă pentru injecție (WFI). Reconstituirea dă 40 mg/mL MOR00208 în 25 mM citrat de sodiu, 200 mM trehaloză și 0,02% (m/v) polisorbitat 20 la pH 6,0. Fiecare fiolă cu produs este destinată să livreze 200 mg de MOR00208 în 5 mL de soluție reconstituită. Soluția după reconstituire este incoloră până la puțin galbenă și în mod esențial fără particule străine; ea poate conține câteva particule legate de produs, albe până la alburii.

Pentru administrare, MOR00208 este diluat într-un recipient de perfuzie disponibil comercial de 250 mL cu 0,9% (m/v) clorură de sodiu pentru injecție.

MOR00208 este administrat IV la o doză de 12,0 mg/kg. Pentru primele 3 luni (3 cicluri) ale studiului, fiecare ciclu va consta dintr-o perfuzie de MOR00208 în ziua 1, ziua 8, ziua 15 și ziua 22 a ciclului. În plus, o doză de încărcare este administrată în ziua 4 a ciclului 1. Apoi, MOR00208 este administrat pe o bază bisăptămânală (la fiecare 14 zile) cu perfuzii în ziua 1 și ziua 15 a fiecărui ciclu din ciclul 4 până la 6, și pe o bază lunară în ziua 1 a fiecărui ciclu din ciclul 7 ziua 1.

Perfuzia individuală cu MOR00208 este preparată sub condiții aseptice și administrată la situsul studiului, în conformitate cu instrucțiunile sponsorului, care sunt prevăzute într-un Manual de Pregătire a Medicamentului de Studiu. În general, o fiolă de MOR00208 trebuie să fie utilizată cât mai curând posibil după reconstituirea cu WFI. Orice soluție rămasă în fiolă trebuie să fie aruncată. După diluția pentru perfuzie, administrare de MOR00208 trebuie să aibă loc cât mai curând posibil.

Pentru prima perfuzie, rata de perfuzie intravenoasă (IV) ar trebui să fie 70 mL/h pentru primele 30 minute și crescută ulterior la o rată de 125 mL/h; durata totală a perfuziei ar trebui ideal să nu depășească 2,5 ore. Toate perfuziile ulterioare cu MOR00208 sunt administrate IV la o rată constantă de 125 mL/h pe o perioadă de aproximativ 2 ore. MOR00208 nu ar trebui să fie administrat ca un impuls sau bolus IV.

Venetoclax

Tabletele de venetoclax așa cum sunt disponibile comercial pentru administrare orală sunt furnizate ca tablete galben pal acoperite cu film, care conțin 10 sau 100 mg venetoclax ca ingredient activ sau ca tablete bej acoperite cu film, care conțin 50 mg venetoclax ca ingredient activ. Ele trebuie să fie depozitate la, sau sub 30°C (86°F).

Doza de venetoclax ar trebui să fie administrată în conformitate cu un program de intensificare săptămânal de 5 săptămâni la doza recomandată zilnică de 400 mg. Figura 1 ilustrează aceasta intensificare inițială. Programul de dozare pentru faza de intensificare este

după cum urmează, doză zilnică de venetoclax: 20 mg în prima săptămână a tratamentului combinat, 50 mg în a 2-a săptămână, 100 mg în a 3-a săptămână, 200 mg în a 4-a săptămână și 400 mg în a 5-a săptămână și în continuare. Programul de dozare de intensificare în a 5-a săptămână, începând cu C1D8, este conceput pentru a reduce gradual încărcarea tumorală (diminuare) și a scade riscul de sindrom de lizare tumorală (TLS). Evaluarea factorilor specifici pacientului pentru nivelul de risc de TLS și profilaxie pentru TLS ar trebui să fie efectuată înainte de prima doză de venetoclax.

În primele 4 săptămâni de tratament, venetoclaxul este furnizat în blistere cu respectivele tablete de venetoclax, în conformitate cu programul de intensificare. Odată ce faza de intensificare este completată, doza de 400 mg este obținută utilizând tablete de 100 mg furnizate în flacoane.

Venetoclax ar trebui să fie luat oral o dată zilnic până la observarea progresului bolii sau a unei toxicități neacceptabile. Tabletele de venetoclax ar trebui să fie luate cu o masă și apă aproximativ în același moment în fiecare zi. Tabletele ar trebui să fie înghițite întregi și nemestecate, zdrobite, sau sparte înainte de înghițire. Dacă pacientul omite o doză în decurs de 8 ore din momentul în care este luată în mod obișnuit, pacientul ar trebui să ia doza omisă cât mai curând posibil și să reia programul normal de dozare zilnică. Dacă un pacient omite o doză cu mai mult de 8 ore, pacientul ar trebui să nu ia doza omisă și ar trebui să reia programul de dozare uzual în ziua următoare. Dacă pacientul vomită după dozare, nu ar trebui să fie luată nici o doză suplimentară în acea zi. Următoarea doză prescrisă ar trebui să fie luată la ora obișnuită.