

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 35180 B1** (51) Cl. internationale : **C07K 16/28; A61K 47/48**
(43) Date de publication : **02.06.2014**

(21) N° Dépôt : **36558**
(22) Date de Dépôt : **12.12.2013**
(30) Données de Priorité : **17.05.2011 EP 11290232.5**
(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2012/059141 16.05.2012**
(71) Demandeur(s) : **SANOFI, 54 rue La Boetie 75008 PARIS (FR)**
(72) Inventeur(s) : **MORARIU Rodica**
(74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

(54) Titre : **UTILISATION D'UN ANTICORPS IMMUNOCONJUGUE DE MAYTANSINOÏDE ANTI-CD19 POUR LE TRAITEMENT DE SYMPTÔMES DE MALIGNITÉS A LYMPHOCYTES B**
(57) Abrégé : La présente invention concerne un immunoconjugué de maytansinoïde anti-CD19 qui est utilisé pour traiter un symptôme de malignités à lymphocytes B, en particulier un lymphome non hodgkinien.

- 1 -

إستخدام جسم مضاد مقترن مناعياً مع ميتانسينويد لعلاج أعراض أورام الخلايا التي

تحتوي على CD19 + B

الملخص

يتم إستخدام مركب إقتران مناعي يتكون من ميتانسينويد ومضاد CD19 لعلاج

أعراض أورام الخلايا B، وعلى وجه الخصوص المفوما الغير هودجكينية.

35180
01 JUN 2014

- 2 -

إستخدام جسم مضاد مقترن مناعياً مع ميتانسينويد لعلاج أعراض أورام الخلايا التي

تحتوي على CD19 + B

الوصف الكامل

خلفية الإختراع: -

يتعلق هذا الإختراع بإستخدام جسم مضاد يقترن مناعياً مع ميتانسينويد وموجه ضد

CD19 لعلاج أعراض أورام الخلايا B.

إن الجزيئات التي تتكون من سطح الخلايا والتي يتم إنتاجها بواسطة الخلايا B وما

5 ينتج منها في حالة تكون الأورام تمثل أهداف هامة للعلاج المناعي.

إن CD19 هو الأنتيجين الذي يتميز مبكراً في سلالات الخلايا اللمفية B، ويتم

إنتاجها على أغلب الخلايا B، ولكن ليست موجودة على خلايا البلازما، الخلايا الجذعية أو

سلالات الخلايا النخاعية العادية.

وعلى ذلك، فإن CD19 يتم إنتاجها على خلايا الأورام في كل أنواع أورام الخلايا B

10 (اللمفوما الغير هودجينية للخلايا B، والليوكيميا اللمفية الحادة، والليوكيميا اللمفية المزمنة،

ماعدا الميلوما(الورم النقي).

إن ورم اللمفوما الغير هودجينية للخلايا B (B-NHL) هو خامس أكثر أنواع

الأورام شيوعاً في الولايات المتحدة ومعدلات حدوثه في تزايد مستمر، وبخاصةً للمرضى

الكبار السن. وبينما إستفاد المرضى الذين يعانون من أورام الدم في العقد الماضي من

15 العلاج بإستخدام الطرق الدوائية التقليدية فإن أغلب المرضى لا يزالون يستسلمون للمرضى

والعلاج الدوائي لا يزال عالي السمية. وعلى ذلك، فإن المجهودات المستقبلية تجاه تطوير

طرق علاجية جديدة لتحسين حيوية وجودة الحياة للمرضى الذين يعانون من اللمفوما يجب

أن تتضمن إستراتيجيات والتي تستهدف على وجه الخصوص الخلايا السرطانية ويكون لها

مستويات أمان وكفاءة محسنة.

20 إن HuB4- DM4 عبارة عن مركب إقتراني من جسم مضاد ودواء يتكون من جسم

مضاد وحيد المنشأ IgG1 به أجزاء آدمية، huB4، والذي يستهدف على وجه الخصوص

الأنتيجين CD19، ويقترن خلال رابطة ثاني كبريتيد مع مشتق ميتانسينويد DM4، وهو مثبط

تيوبيولين قوي. وتركيب المركب الإقتراني HuB4- DM4 المسمى SAR3419 يوضح في الشكل 1 ويتم ذكر تتابع السلاسل الثقيلة والخفيفة للجسم المضاد في قائمة التتابعات المرفقة، والسلسلة الخفيفة المذكورة تكون بالتتابع الممثل في بيان التتابع رقم: 7، والسلسلة الثقيلة تكون بالتتابع الممثل في بيان التتابع رقم: 8.

5 وبعد الارتباط مع الأنتيجين CD19، فإن المركب الإقتراني HuB4- DM4 يدخل في الخلايا ويطلق DM4.

وفي الدراسة الأولى في الإنسان TED6828، فإن المركب الإقتراني HuB4-DM4 المسمى SAR3419 يتم إعطاؤه في العديد مرة واحدة كل 3 أسابيع لمدة 6 دورات (العدد=39) لمرضى يعانون من لمفوما غير هودجكينية (NHL) تحتوي على CD19+ تقاوم العلاج/ متكررة الحدوث، ولقد تم إختبار 7 مستويات جرعات (من 10 مليجرام/ متر مربع إلى 270 مليجرام/ متر مربع). ولقد كانت أقصى جرعة يمكن التعامل معها (MTD) 160 مليجرام/ متر مربع كل 3 أسابيع. ولقد كانت السمية المحددة الجرعة عبارة عن سمية على القرنية قابلة للإنعكاس. ولقد كان أقصى مستوى سمية يرتبط بالدواء في العين (كل درجات السمية) قد لوحظت في 43.5% من المرضى، ونسبة 15.4% كانت سمية من الدرجة 4/3. ولقد كانت مستويات السمية تلك عبارة عن ضبابية الرؤية في ارتباط مع رواسب أكياس دقيقة على الأغشية الطلائية للقرنية (سمية القرنية). ولقد كان ذلك قابلاً للإنعكاس في كل الأحوال.

لقد تم نشر النتائج الإبتدائية لتلك التجربة في ملخصات ASH 2009 (Younes et al, ASH ANNUAL Meeting Abstracts, 2009, 114(22):585).

20 لقد وجد في الوقت الحالي أنه من الممكن تقليل السمية، وعلى وجه الخصوص السمية التي تحدث في العين، والتي تنشأ من العلاج بواسطة المركب الإقتراني HuB4- DM4 بإعطاء المركب الإقتراني HuB4-DM4 بنظام آخر للجرعة.

لقد تم توضيح أيضاً أن المركب الإقتراني SAR3419 يسمح بعلاج المرضى الذين يعانون من اللمفوما الغير هودجكينية للخلايا B، وعلى وجه الخصوص لمفوما الخلايا B الكبيرة المنتشرة (DLBCL). 25

الوصف العام للاختراع:-

- يتعلق هذا الاختراع بطرق، تركيبات ومنتجات كما هو موضح هنا.
- وفي أحد المظاهر فإن هذا الاختراع يعمل على إعداد طريقة لعلاج أعراض أورام الخلايا B التي تحتوي على CD19+ لمريض بحاجة لهذا العلاج، حيث أن الطريقة المذكورة تتضمن إعطاء المريض المذكور كميات مؤثرة علاجياً من مركب إقتران مناعي يتكون من مضاد CD19 مع ميتانسينويد.
- 5
- وفي تجسيم معين فإن الطريقة المذكورة تتضمن إعطاء المريض المذكور كميات مؤثرة علاجياً من مركب إقتران مناعي يتكون من مضاد CD19 مع ميتانسينويد بنظام جرعة يتم فيه تقليل السمية في العين التي تنتج من العلاج.
- 10
- وفي أحد التجسيمات فإن تلك السمية تنتج من العلاج بواسطة مركب الإقتران HuB4-DM4.
- وفي تجسيم معين فإن تلك الطريقة تسبب أعراض جانبية في العين (كل الدرجات) تكون أقل من 40%.
- 15
- وفي تجسيم معين آخر لتلك الطريقة فإن حدوث أعراض جانبية ترتبط بالعين الدرجة 3 أو 4 تكون أقل من 13%.
- تلك الطريقة تعتبر مأمونة ومؤثرة.
- وعلى الرغم من أن هذا الاختراع يرتبط أساساً بعلاج أعراض أورام الخلايا B التي تحتوي على CD19+ لمريض بحاجة لهذا العلاج، فإنه يمكن أيضاً علاج أعراض أورام خلايا B بصرف النظر عن مستوى التعبير من CD19 في الخلايا.
- 20
- وعلى ذلك فإنه في مظهر آخر فإن هذا الاختراع يعمل على إعداد طريقة لعلاج أعراض أورام الخلايا B لمريض بحاجة لهذا العلاج، حيث أن تلك الطريقة المذكورة تتضمن إعطاء المريض كميات مؤثرة علاجياً من مركب إقتران مناعي يتكون من مضاد CD19 ميتانسينويد.
- وطرق العلاج تلك يمكن أن تتضمن خطوات إعطاء المريض جرعة إبتدائية 55 مليجرام/ متر مربع من مركب الإقتران المناعي المكون من مضاد CD19 ميتانسينويد
- 25

- 5 -

- وإعطاء المريض مجموعة من الجرعات التالية التي تصل إلى حوالي 55 مليجرام/متر مربع من مركب الإقتران المناعي المكون من مضاد CD19 مع ميتانسينويد، حيث أن الجرعات التالية يفصلها وقت معين عن بعضها البعض والذي يصل إلى إسبوع واحد.
- 5 وفي تجسيم معين لتلك الطريقة فإن إعطاء الجرعة الإبتدائية ينتج بإعطاء 6 جرعات على الأقل يفصلها عن بعضها وقت معين يصل إلى إسبوع واحد. وفي تجسيم آخر فإن الجرعة الإبتدائية تتبع بإعطاء 7 أو 8 جرعات يفصلها وقت معين عن بعضها البعض يصل إلى حوالي إسبوع واحد.
- 10 وفي تجسيم معين آخر لتلك الطريقة فإن إعطاء الجرعة الإبتدائية يتبع بإعطاء عدد يتراوح من 6 إلى 14 جرعة مفصولة عن بعضها البعض بوقت معين يصل إلى إسبوع واحد. وفي تجسيم آخر فإن إعطاء الجرعة الإبتدائية يتبع بإعطاء كمية من 7 إلى 13 جرعة أو من 8 إلى 12 جرعة.
- وعلی ذلك في هذا التجسيم المعين فإن الطريقة المذكورة تتضمن الخطوات التالية:
- إعطاء المريض جرعة إبتدائية حوالي 55 مليجرام/ متر مربع، من مركب إقتران مناعي يتكون من مضاد CD19 وميتانسينويد، و
 - 15 • إعطاء المريض 6 جرعات متتالية على الأقل كل منها حوالي 55 مليجرام/ متر مربع مفصولة عن بعضها البعض بوقت معين يصل إلى حوالي إسبوع من مركب إقتران مناعي يتكون من مضاد CD19 وميتانسينويد.
 - 20 وطريقة العلاج تلك تتضمن خطوة أخرى لإعطاء جرعات متتالية من حوالي 55 مليجرام/ متر مربع من مركب إقتران مناعي يتكون من مضاد CD19 مع ميتانسينويد حيث أن الجرعات تفصل عن بعضها البعض بفترة معينة تصل إلى إسبوعين.
- وفي هذا التجسيم المعين لطريقة الإعطاء تلك للجرعة الإبتدائية فإنها تتبع بإعطاء 3 جرعات على الأقل مفصولة عن بعضها البعض بوقت معين يصل إلى حوالي إسبوع واحد ثم بإعطاء 3 جرعات على الأقل مفصولة عن بعضها البعض بوقت يصل إلى حوالي إسبوعين. وهذا التجسيم يسمى إسبوعياً/ كل إسبوعين أو q2w/qw أو نظام تم ضبطه في

هذا الطلب. وعلى ذلك في هذا التجسيم المعين فإن الطريقة المذكورة تتضمن الخطوات التالية:

- إعطاء المريض جرعة إبتدائية حوالي 55 مليجرام/ متر مربع، من مركب إقتران مناعي يتكون من مضاد CD19 وميتانسينويد،
- 5 • إعطاء المريض 3 جرعات متتالية على الأقل حوالي 55 مليجرام/ مترمربع مفصولة عن بعضها البعض بوقت معين يصل إلى إسبوع واحد من مركب إقتران مناعي يتكون من مضاد CD19 وميتانسينويد، و
- إعطاء المريض 3 جرعات متتالية على الأقل حوالي 55 مليجرام/ متر مربع من مركب إقتران مناعي يتكون من مضاد CD19 وميتانسينويد مفصولة عن بعضها البعض بوقت معين يصل إلى حوالي إسبوعين. 10
- يتم تعريف أورام الخلايا B التي تحتوي على CD19+ على أنها أورام تنتج أنتيجين سطح الخلية المسمى CD19+.
- أعراض أورام الخلايا B التي تحتوي على CD19+ يمكن أن تكون أعراض الليوكيميا، مثل أعراض الليوكيميا اللمفاوية الحادة (ALL) أو أعراض اللmfوما، مثل أعراض اللmfوما الغير هودجكينية (NHL). 15
- ويمكن أن تكون أعراض اللmfوما الغير هودجكينية عبارة عن لمفوما الخلايا B الكبيرة المنتشرة (DLBCL)، اللmfوما الكيسية (FL) لمفوما خلايا الغلاف (MCL)، لمفوما منطقة الحافة (MLZ)، اللmfوما الصغيرة (SLL) أو الجلوبيولينيميا الكبيرة من النوع فالدين ستروم (WM).
- 20 وفي تجسيم معين لتلك الطريقة فإن الأعراض المذكورة للمفوما الغير هودجكينية هي اللmfوما الغير هودجكينية للخلايا B المقاومة للعلاج أو التي إستعادت نشاطها.
- وفي تجسيم معين آخر لتلك الطريقة فإن أعراض اللmfوما الغير هودجكينية هي اللmfوما الغير هودجكينية للخلايا B التي تنتج CD19.
- 25 وفي تجسيم معين آخر لتلك الطريقة فإن المريض المذكور قد عولج فعلاً من أعراض اللmfوما الغير هودجكينية. وعلى وجه الخصوص فإن المريض المذكور يمكن أن

- 7 -

يكون قد فشل علاجه، وعلى وجه الخصوص العلاج الكيميائي أو العلاج بواسطة ريتوكسيماب.

وفي تجسيم معين آخر فإن تلك الطريقة لعلاج أعراض الليمفوما الغير هودجكينية يتم بها علاج مرض يقاوم ريتوكسيماب.

5 وفي تجسيم معين آخر لتلك الطريقة فإن المريض المذكور قد نقل إليه خلايا جذعية ذاتية أو متشابهة.

وفي تجسيم آخر لتلك الطريقة فإن مركب الإقتران المناعي المكون من مضاد CD19 مع ميتانسينويد يتضمن جسم مضاد يرتبط ارتباط معين مع الأنتيجين CD19 المقترن مع DM4.

10 والجسم المضاد الذي يرتبط ارتباط معين مع الأنتيجين CD19 يمكن أن يقترن مع DM4 خلال رابط قابل للإقسام، على وجه الخصوص رابط N- سكسينيميديل 4- (2)- بيريديل ثاني ثيو) بيوتانوات (SPDB).

15 وفي تجسيم معين لتلك الطريقة فإن المركب الإقتراضي المكون من مضاد CD19 مع ميتانسينويد يتضمن جسم مضاد والذي يرتبط ارتباط معين مع مركب الإقتران المكون من CD19 وأنتيجين مع DM4 خلال SPDB حيث يتم ارتباط حوالي 3.5 جزيئ من DM4 خلال رابط SPDB مع كل جزيئ huB4.

وفي تجسيم معين فإن مركب الإقتران المناعي المكون من مضاد CD19 مع ميتانسينويد يكون بالصيغة المذكورة في الشكل 1

20 وفي أحد التجسيمات، فإن الجسيم المضاد المذكور يتضمن 6 مناطق لتحديد التكامل (CDR)، حيث أن CDR المذكورة تكون بالتتابعات الممثلة في بيانات التتابعات أرقام من 1 إلى 6.

وفي تجسيم آخر، فإن المضاد يتضمن سلسلة خفيفة، حيث أن تتابع السلسلة الخفيفة المذكورة يكون بمستوى تطابق 60% على الأقل / 75% على الأقل، 85% على الأقل، 95% على الأقل أو 99% على الأقل مع التتابع الظاهر في بيان التتابع رقم 7.

- وفي تجسيم آخر فإن الجسم المضاد يتضمن سلسلة ثقيلة، حيث أن تتابع السلسلة الثقيلة المذكورة يكون بمستوى تطابق 60% على الأقل، 75% على الأقل، 85% على الأقل، 95% على الأقل أو 99% على الأقل مع التتابع الظاهر في بيان التتابع رقم: 8.
- وفي تجسيم آخر، فإن الجسم المضاد الخاص بهذا الإختراع هو جسم مضاد به أجزاء آدمية من النوع huB4 الموصوف في روجوسكا وزملاؤه (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91: 969-973, 1994). والجسم المضاد huB4 تبعاً لهذا الإختراع يتضمن سلسلة خفيفة وسلسلة ثقيلة، حيث أن السلسلة الخفيفة المذكورة تكون بالتتابع الممثل في بيان التتابع رقم 7، والسلسلة الثقيلة المذكورة تكون بالتتابع الممثل في بيان التتابع رقم 8، وفي تجسيم معين فإن مركب الإقتزان يكون مركب إقتزان HuB4-DM4.
- 10 في أحد المظاهر فإن هذا الإختراع يعمل على إعداد مركب إقتزان مناعي مكون من مضاد CD19 مع ميتانسينويد لعلاج مريض تم تشخيص أنه يعاني من أعراض أورام الخلايا B التي تحتوي على CD19+ بطريقة تتضمن خطوات إعطاء المريض جرعة إبتدائية من حوالي 55 ملليجرام/ متر مربع من مركب إقتزان مناعي مكون من مضاد CD19 مع ميتانسينويد، وإعطاء المريض مجموعة من الجرعات المتتالية من حوالي 55 ملليجرام/ متر مربع من مركب إقتزان مناعي مكون من مضاد CD19 مع ميتانسينويد، حيث أن الجرعات المتتالية يفصلها وقت معين عن بعضها البعض يصل إلى إسبوع واحد.
- 15 وفي أحد المظاهر فإن هذا الإختراع يعمل على إعداد مركب إقتزان مناعي مكون من مضاد CD19 مع ميتانسينويد لعلاج مريض تم التشخيص إنه يعاني من أعراض أورام الخلايا B التي تحتوي على CD19+ بطريقة تتضمن خطوات إعطاء المريض جرعة إبتدائية حوالي 55 ملليجرام/ متر مربع من مركب الإقتزان المناعي المكون من مضاد CD19 مع ميتانسينويد؛ ثم بعد ذلك إعطاء المريض مجموعة من الجرعات المتتالية التي تصل إلى حوالي 55 ملليجرام/ متر مربع من مركب الإقتزان المناعي من مضاد CD19 مع ميتانسينويد مفصولة عن بعضها البعض بفترة إسبوع واحد. وفي خطوة أخرى يتم إعطاء مجموعة من الجرعات المتتالية التي تصل إلى حوالي 55 ملليجرام/ متر مربع من مركب الإقتزان المناعي المكون من مضاد CD19 مع ميتانسينويد مفصولة عن بعضها البعض بإسبوعين.
- 20
- 25

وفي مظهر آخر فإن هذا الإختراع يعمل على إعداد منتج تصنيع يتضمن:

• عبوة

- مركب إقتران مناعي يتكون من مضاد CD19 مع ميتانسينويد، و
- بطاقة أو نشرة داخلية في داخل العبوة توضح أن مركب الإقتران المناعي المكون من مضاد CD19 مع ميتانسينويد يتم إعطاؤه للمريض بجرعة إبتدائية حوالي 55 مليجرام/ متر مربع، وفي مجموعة من الجرعات المتتالية مفصولة عن بعضها البعض بفترة إسبوع واحد بكمية حوالي 55 مليجرام/ متر مربع.

وفي مظهر آخر لهذا الإختراع فإنه يعمل على إعداد منتج تصنيع يتضمن:

• عبوة

- 10 • مركب إقتران مناعي يتكون من مضاد CD19 مع ميتانسينويد، و
- بطاقة أو نشرة داخلية في داخل العبوة توضح أن مركب الإقتران المناعي المذكور المكون من مضاد CD19 مع ميتانسينويد يتم إعطاؤه للمريض بجرعة إبتدائية حوالي 55 مليجرام/ متر مربع ثم في مجموعة من الجرعات المتتالية مفصولة عن بعضها البعض بفترة إسبوع بكمية حوالي 55 مليجرام/ متر مربع ثم في مجموعة من الجرعات المتتالية مفصولة عن بعضها البعض بإسبوعين بكمية حوالي 55 مليجرام/ متر مربع.

وفي أحد المظاهر فإن هذا الإختراع يعمل على إعداد منتج تصنيع يتضمن:

• عبوة

- 20 • مركب إقتران مناعي يتضمن مضاد CD19 مع ميتانسينويد، و
- بطاقة أو نشرة داخلية في العبوة توضح أن مركب الإقتران المناعي المكون من مضاد CD19 مع ميتانسينويد يتم إعطاؤه للمريض بجرعة إبتدائية حوالي 55 مليجرام/ متر مربع لتقليل احتمالات السمية، مثل السمية المتأخرة والمتراكمة وعلى وجه الخصوص احتمالات حدوث سمية في العين.

- وتلك النشرة توضح أن مركب الإقتران المناعي المكون من مضاد CD19 و ميتانسينويد يتم إعطاؤه إلى المريض بجرعة حوالي 55 مليجرام/ متر مربع (4 جرعات مفصولة عن بعضها البعض بفترة إسبوع واحد ثم 4 جرعات متتالية مفصولة عن بعضها

- البعض بإسبوعين) مع تحديد تراكم الدواء المعتقد أنه هو السبب ولو جزئياً على الأقل - السمية المتراكمة أو زيادة خطورة تلك السمية، مثل سمية القرنية، إعتلال أعصاب الإحساس الطرفية وإضطراب الإحساس.
- 5 وفي تجسيم معين فإن البطاقة النشرة الموجودة في داخل العبوة توضح أن حدوث أعراض جانبية ترتبط بالعين (كل الدرجات) تكون أقل من 40%، 30% أو 25%.
- وفي تجسيم معين فإن البطاقة أو النشرة الموجودة في العبوة توضح أن حدوث أعراض جانبية ترتبط بالعين الدرجة 3 أو 4 تكون أقل من 13%، 10% أو 51%.
- 10 إن إضطرابات العين تعرف في الإصدار رقم 3.0 من الوثيقة تحت عنوان (خصائص المصطلحات الشائعة للأعراض الجانبية (CTCAE) المنشورة في 28 مايو 2009 والتي نشرتها وزارة الصحة والخدمات الأمريكية ويمكن أن يطلع عليها الشخص ذو الخبرة في هذا المجال.
- تبعاً لتلك الوثيقة فإن إضطرابات العين تصنف على أساس الأعراض الجانبية (AE) التي يتم تصنيفها تبعاً لخطورتها.
- 15 وتوضح CTCAE الدرجات من 1 إلى 5 مع وصف مزيد لخطورة كل عرض من الأعراض الجانبية على أساس تلك الخطوط الدليلية العامة:
- الدرجة 1: خفيفة: بدون أعراض أو أعراض خفيفة؛ ملاحظات سريرية أو تشخيصية فقط؛ ليس هناك حاجة للتدخل.
- الدرجة 2: معتدلة، ينصح بتدخل موضعي أو غير عام؛ حدود سن معينة، نشاط جهاز ملائم في الحياة اليومية (APL).
- 20 الدرجة 3: أعراض جانبية خطيرة أو ذات أهمية طبية ولكن لا تهدد الحياة؛ ينصح بالعلاج في المستشفى أو للعلاج لفترة طويلة في المستشفى؛ نشاط جهاز كلائم للتعامل الذاتي المحدد.
- الدرجة 4: مضاعفات تهدد الحياة؛ يجب أن يكون هناك تدخل سريع.
- الدرجة 5: الوفاة بسبب الأعراض الجانبية.

يمكن أن يتم إعطاء مركب الإقتران المناعي المكون من مضاد CD19 مع

ميتانسينويد في داخل تركيب صيدلي يتضمن:

- كمية مؤثرة من مركب إقتران مناعي يتكون من مضاد CD19 مع ميتانسينويد؛ و
- مادة حاملة مقبولة صيدلياً، والتي يمكن أن تكون خاملة أو نشطة فسيولوجياً.

5 وكما هو مستخدم هنا، فإن "مواد حاملة مقبولة صيدلياً" تتضمن أي من وكل المذيبات، اوساط التشنت، الأغلفة، العوامل المضادة للبكتيريا والمضادة للفطريات، وماشابه ذلك والتي تكون متناغمة فسيولوجياً. والأمثلة على المواد الحاملة، المخففات و/أو السواغات الملائمة تتضمن واحد أو أكثر من الماء، محلول ملح، محلول ملح منظم بالفوسفات، دكستروز، جلسرول، إيثانول، وماشابه ذلك، بالإضافة إلى إتحادات منها. وفي العديد من الحالات، فسوف يكون من المفضل أن يكون هناك عوامل مضبوطة الضغط الأسموزي، 10 مثل سكريات، بولي كحولات، أو كلوريد صوديوم في التركيب. وعلى وجه الخصوص، فإن الأمثلة الملائمة للمواد الحاملة الملائمة تتضمن: (1) محلول ملح منظم بالفوسفات من النوع دليكور، أس هيدروجيني حوالي 7.4، يحتوي أو لا يحتوي على كمية من حوالي 1 مليجرام/مل إلى 25 مليجرام/مل من ألبومين مصل بقري، (2) 0.9% محلول ملح (0.9% وزن/حجم من كلوريد صوديوم (NaCl)، و (3) 5% وزن/حجم دكستروز؛ ويمكن أن يكون 15 هناك أيضاً مضاد للتأكسد مثل تريتامين وعامل تثبيت مثل توين 20.

وفي تجسيم آخر، فإن مركب الإقتران المناعي المكون من مضاد CD19 مع ميتانسينويد يتم إعطاؤه في الوريد. وعلى أي حال، فإن أي نسق آخر للإعطاء بالحقن يمكن أن يستخدم: على سبيل المثال: في الفصل، في الغشاء البريتوني أو تحت الجلد.

20 عند إعطاء مركب الإقتران المناعي المكون من مضاد CD19 مع ميتانسينويد في الوريد فإنه يمكن إعطاؤه مرة واحدة أو بإعطاء مستمر خلال فترة من الوقت والتي تتراوح مثالياً من 10 دقائق إلى 4 ساعات.

وفي تجسيم آخر، فإن الحقن يتم في الفصل، تحت الجلد، في المفصل، في السائل الذليلي، في الورم، حول الورم، في الإلتهاب أو حول الإلتهاب، وذلك لإحداث تأثيرات موضعية بالإضافة إلى تأثيرات علاجية عامة. ويمكن أيضاً الإعطاء بالرش الضبابي. 25

يمكن إعطاء مركب الإقتران المناعي المكون من مضاد CD19 مع ميتانسينويد في العديد من الأشكال. وهي تتضمن على سبيل المثال سائل، نصف صلب وصلب، ولكن تلك الصورة تعتمد على نسق الإعطاء والتطبيق العلاجي. والتركيبات المثالية في صورة محاليل قابلة للحقن أو للإعطاء.

5 يمكن تحضير تركيبات معقمة للإعطاء عن طريق الحقن بإعطاء مركب الإقتران المناعي المكون من مضاد CD19 بالكمية المطلوبة في المذيب الملائم، مع إتباع ذلك بالتعقيم بالترشيح الدقيق. وكمذيب أو حمال، فإنه يمكنه إستخدام ماء، محلول ملح، محلول ملح منظم بالفوسفات، دسكتروز، جلسرول، إيثانول وماشابه ذلك، بالإضافة إلى إتحدات منها. وفي العديد من الحالات، فسوف يفضل أن يتم إستخدام عوامل متساوية الضغط الأسموزي، مثل سكريات، بولي كحولات أو كلوريد صوديوم في التركيب. وتلك التركيبات 10 يمكن أن تتضمن أيضاً مساعدات، وعلى وجه الخصوص عوامل بلل، ضبط الضغط الأسموزي، عوامل إستحلاب، عوامل تثبيت، وعوامل تثبيت. ويمكن أيضاً تحضير تركيبات معقمة للإعطاء عن طريق الحقن في صورة تركيبات صلبة معقمة والتي يمكن أن تذاب في وقت الإستخدام في ماء معقم أو أي وسط آخر معقم قابل للحقن.

15 يمكن إعطاء مركب الإقتران المناعي المكون من مضاد CD19 مع ميتانسينويد مع عامل علاجي آخر، مثل عامل علاج كيميائي، وذلك حسب الضرورة للإضطراب المعين المراد علاجه ويفضل أن مركب الإقتران المناعي المكون من مضاد CD19 مع ميتانسينويد والعامل النشط الإضافي سوف يكون له نشاط مكمل لا يؤثر سلباً على بعضه البعض.

20 وعامل العلاج الكيميائي المذكور مع مركب هذا الإختراع يمكن إعطائهما معاً، نصف معاً، كل على حدة، أو خلال فترة من الوقت بحيث يتم الحصول على أعلى مستوى كفاءة للإعطاء المصاحب؛ ومن الممكن بالنسبة لكل إعطاء أن يختلف خلال الفترة من الإعطاء السريع إلى الإعطاء المستمر.

والشخص ذو الخبرة في هذا المجال يمكن أن يراجع البراءة الأوربية EP1651162 لتنفيذ هذا الإختراع.

25 وصف الأشكال والرسومات:-

الأشكال

- الشكل 1: تركيب مركب الإقتران المناعي HuB4-DM4 المسمى SAR3419.
- الشكل 2: الإستجابة للعلاج على حسب مستوى الجرعة.
- الشكل 3: الإستجابة للعلاج الموضح بتحليل الأنسجة.
- الشكل 4: إنكماش الورم مع الوقت عند أقصى جرعة يمكن التعامل معها. 5

الوصف التفصيلي:-

تعمل الأمثلة التالية على توضيح الإتحاد تبعاً لهذا الإختراع.

- مثال 1: المركب الإقتراني HuB4-DM4 الذي يتم إعطاؤه إسبوعياً لمريض يعاني من اللنفوما الغير هودجكينية للخلايا B موجبة CD19 (الدراسة TED6829) أهداف الدراسة 10

الأهداف الإبتدائية:

- لتحديد أقصى جرعة يمكن التعامل معها (MTD) لـ SAR3419 تبعاً للسمية التي تحدد الجرعة (DLTs) الملحوظة عند الإعطاء في الوريد، كعامل أحادي، مرة واحدة إسبوعياً لمريض يعاني من اللنفوما الغير هودجكينية (NHL) للخلايا B الغير مستجيبة للعلاج أو المتكررة الحدوث. 15

الأهداف الثانوية:

- لتمييز نسق الأمان العام لـ SAR3419
- لتقييم نسق الحركيات الصيدلانية (PK) لـ SAR3419
- لتنفيذ تقييمات وديناميكيات صيدلانية (PD)
- لتقييم مدى مناعية SAR3419 20
- لتقييم الدلائل الإبتدائية للنشاط المضاد للنفوما

الطرق

تصميم الدراسة

- تم في تلك الدراسة إدخال مرض بالغين يعانون من NHL للخلايا B الغير مستجيب للعلاج أو المنتكس والتي تنتج الأنتيجين CD19. 25

- 14 -

- ولقد كان مستوى تصاعد الجرعة على أساس مستوى الأمان بنظام 3+3. ولقد تم إرشاد مستوى تصاعد الجرعة عن طريق حدوث DLT محدد مسبقاً أثناء فترة الثلاث أسابيع الإبتدائية للعلاج. ويمكن الوضع في الإعتبار مستويات السمية المتأخرة أو المتراكمة أثناء فترة العلاج لتعريف الجرعة التي ينصح بها.
- 5 ولقد كان المنتج الدوائي SAR3419 متاح كمحلول للإعطاء بنظام 25 مليجرام/25مل (1مليجرام/مل) بالرجوع إلى العامل النشط الذي تم إمداده في قارورة زجاجية شفافة بسعة 30 مل.
- تم إعطاء SAR3419 كعامل واحد في الوريد مرة واحدة إسبوعياً على 8 جرعات وأي علاج آخر يمكن أن يكون ذو فائدة طبية للمريض يمكن أن يناقش وتتم الموافقة عليه بين الباحثين ورعاة التجربة.
- 10 لقد كانت هناك حاجة لعلاج مسبق باستخدام ثاني فنييل هيدرامين 50 مليجرام في الوريد وأسييتامينوفين 650 مليجرام عن طريق الفم قبل كل مرة من مرات الإعطاء.
- التقييم**
- 15 لقد تم عمل رسم سطحي محسوب بالكمبيوتر (CT) و/أو رسم سطحي بإنبعاث البوزترون (PET) عند الدخول في الدراسة، بعد 8 جرعات و42-49 يوم بعد المعالجة الأخيرة (EOT).
- ولقد تمت متابعة المرضى الذين إستجابوا كل 3 أشهر وذلك لمدة سنة.
- ولقد تم تنفيذ عمل حركيات صيدلية وتقييمات للمناعة بإستخدام عينات دم تم تجميعها عند الخط القاعدي، عند نقاط وقت معينة أثناء العلاج وعند EOT.

20

- 15 -

النتائج

يتم ذكر النتائج بإختصار في الجداول التالية 1-7.

العدد		جدول 1: ديموجرافيات الخط القاعدي وخصائص المرض
44		عدد الذين تم علاجهم
16/28		تصاعد الجرعة/تمدد الجرعة
44		قابل للتقييم للأمان
43		قابل للتقييم للإستجابة
67 (36-82)		السم، وسط (حدود)
14/30		ذكور/ إناث
الدخول في الدراسة	التشخيص الإبتدائي	التحليل النسيجي
15 (34%)	19 (43%)	FL
17 (39%)	16 (36%)	DLBCL
1، 1، 4، صفر	1، 1، 4، 3	MCL، MZL، SLL، خليط
39 (89%)		المرحلة 4/3 عند الدخول في الدراسة
3 (8-1)		العدد الوسيط للأنظمة السابقة
43 (98%)		مرضى سبق أن تم علاجهم بمركب ريتوكسيماب
21 (48%)		مرضى بمرض يقاوم ريتوكسيماب
1 (2%)	18 (41%)	مرضى سبق أن نقل إليهم خلايا جذعية ذاتية/ مشابهة

• 6 تحاليل نسيجية مفقودة عند الدخول في الدراسة.

5

جدول 2: تصاعد الجرعة

- 16 -

مرضى بـ DLT محددة مسبقاً		المرضى	المرضى	مستوى الجرعة
فترة معالجة	فترة DLT محددة مسبقاً	الداخليين في الدراسة (الجرعة الحادة)	الداخليين في الدراسة (الجرعة الهدف)	مليجرام/ مترمربع/ إسبوع
0	0	1		<10
0	0	3	3	10
0	0	3	3	14
0	0	4	4	20
0	0	3	3	28
0	0	5	3	40
0	0	21	22	**55
*1	*1	4	6	70

لقد حدث لمرضى واحد DLT بعد جرعتين: الدرجة 3 من إنخفاض كرات الدم البيضاء يؤدي إلى تأجيل الجرعة لمدة إسبوعين. مريضين تم علاجهم بـ 70 مليجرام/ متر مربع كانوا يعانون من سمية شديدة متأخرة من الدرجة الثانية (أعلى من 5 جرعات): غشاوة في البصر في إرتباط مع رواسب في القرنية وإغلاق في فرع الحزمة اليسرى والتي وضعت في الإعتبار عند تصاعد الجرعة. 5

** لقد تم تحديد الدراسة على أنها 55 مليجرام/ متر مربع كقيمة MTD/RD (الجرعة التي ينصح بها).

*** هناك موضع فحص واحد لم يشطف عن طريق الخطأ 17 عند كل إعطاء دواء دراسة. لم يتم إعطاء حجم ميت 18 مل من المستحضر بما يناظر 18 مليجرام من دواء الدراسة. وهناك 8 مرضى والذي دخلوا في هذا الموضع لم يعاد دخولهم في مستوى الجرعة الفعلية لهم. يتم إعداد نتائج الدراسة على أساس المستوى الفعلي للجرعة. 10

- 17 -

جدول 3: الأعراض الجانبية الغير دموية الدرجات 3-4								
مستويات الجرعة (مليجرام/ متر مربع/ إسبوع)								
70	**50	40	28	20	14	10	<10	
(العدد=4)	(العدد=)	(العدد=)	(العدد=)	(العدد=)	(العدد=)	(العدد=)	(العدد=1)	الأعراض الجانبية
	21	5	3	4	3	3		زيادة إنزيم نقل جاما جلوتاميل
	1							ركود صفراوي
							1	إعتلال العصب البصري
	**1							التهتميل
	2							الإلتهاب الرئوي ذو الفصوص
	**1							إلتهاب الحويصلا ت الهوائية
	**1							إعتلال الدماغ الليوكيمي متعدد المراكز المتقدم
			**1					

* تم تقييم الأعراض الجانبية تبعاً لخصائص المصطلحات العامة للوكالة القومية للسرطان

للأعراض الجانبية الإصدار 3

*** تم تقييم كمية كلية من 5 أعراض جانبية، مع كون 4 منها بالدرجة 3-4.

- 18 -

*** عند MTD، فقد كان لمريضين من المجموعة التي تم تمديدتها مستويات سمية قابلة للإنعكاس من الدرجة 3 بعد 6-8 جرعات إسبوعياً: إعتلال في العصب البصري وتتميل ومستويات السمية تلك المتأخرة والمتراكمة قد تم إعتبارها تعديل في بروتوكول الدراسة في يوليو 2010 وتعديل لنظام الإعطاء الإضافي.

5 جدول 4: التسمم الدموي الدرجة 3-4

مستويات الجرعة (مليجرام/ متر مربع/ إسبوع)							
70	55	40	28	20	14	10	<10
(العدد=4)	(العدد=21)	(العدد=5)	(العدد=3)	(العدد=4)	(العدد=3)	(العدد=3)	(العدد=1)
1	3			1		1	1
	3						
	3						
	5						

5 جدول 5: التسمم المرتبط في العين

مستويات الجرعة (مليجرام/ متر مربع/ إسبوع)							
70	55	40	28	20	14	10	<10
(العدد=4)	(العدد=21)	(العدد=5)	(العدد=3)	(العدد=4)	(العدد=3)	(العدد=3)	(العدد=1)
1	6	1				1	
	1						

**3

** بما يتضمن غشاوة البصر (5)، جفاف العين (3)، إلتهاب الملتحمة (1)، ازدواج الرؤية (2)، تهيج العين (1) رواسب (1)، إلتهاب القرنية (1) إلتهاب الملتحمة والقرنية (1)، فقد البصر المؤقت (1)

* إعتلال العصب البصري (مع أعراض مرتبطة بها من الدرجة 3-4 مع غشاوة البصر وتهيج العين) هو تسمم فريد من العين من الدرجة أعلى من 2 تم تقريرها في الدراسة.

جدول 6: نشاط مضاد للمفوما

40/12 (30%)	ORR (CR/PR) عند "جرعات نشطة" (أعلى من 10 مليجرام/متر مربع)
12/7 (33%)	معدل الإستجابة عند MTD
15/5	النوع الفرعي NHL عند الدخول في الدراسة DLBCL
15/6	FL
5؛ +55*	فترة الإستجابة (أسبوع)

• ثلاث مرضى لا يزالون يستجيبون عند تاريخ قطع الدراسة

جدول 7- وسيط معاملات الحركيات الصيدلانية لـ SAR3419 في البلازما (CV% أدنى قيمة- أعلى قيمة) الملحوظة بعد إعطاء متكرر لـ SAR3419 (8-12 إسبوع) بنظام إسبوعي.

70 مليجرام/ متر مربع	55 مليجرام/ متر مربع	40 مليجرام/ متر مربع	28 مليجرام/ متر مربع	20 مليجرام/ متر مربع	4 مليجرام/ متر مربع	10 مليجرام/ متر مربع	العلاج
1	16	3	3	3	3	1	العدد
8	8 (8-12)	12 (8-12)	8 (8-8)	8 (8-8)	8 (8-8)	8	عدد أسابيع العلاج (بالإسبوع)

- 20 -

70.5	55.2 (53.2- 61.9)	45.1 (40.0- 45.1)	28.2 (27.2- 30.4)	19.6 (19.6- 20.0)	14.0 (14.0- 16.9)	4.6	الجرعة (مليجرام/ متر مربع)
94.7	47.4 (33)	35.3 (30)	22.8 (31)	14.2 (31)	11.4 (30)	2.01	قيمة Cmax (ميكروجرام/مل)
0.07	0.07 (0.06- 1.00)	0.06 (0.04- 3.89)	0.04 (0.03- 0.05)	0.02 (0.02- 0.19)	0.03 (0.02- 0.06)	0.03	قيمة tmax (يوم)
48.0	20.0 (2.93- 48.0)	41.9 (6.89- 43.95)	21.0 (6.89- 38.9)	42.8 (14.80- 48.11)	23.0 (22.0- 42.0)	15.01	قيمة tlast (يوم)
298	219(44)	155 (30)	84.6 (65)	67.3 (44)	50.7 (31)	8.07	قيمة AUC0-7 يوم ميكروجرام/ ملي لتر)
13.0	7.93 (47)	9.8(1)	5.28 (73)	13.5 (70)	8.72 (9)	5.46	قيمة T1/2z (يوم)
0.442	0.32 (49)	0.60 (0.507- 0.32)	0.79 (75)	0.817 (0.435- 1.20)	0.58 (34)	1.12	قيمة CLss (لتر/يوم)
5.03	1.91 (66)	3.32 (0.04- 6.55)	2.20 (95)	6.12 (5.96- 6.29)	5.94 (1)	0.14	Vss (لتر)

خاتمة

بإستخدام نظام إسبوعي من SAR3419 لعدد 8-12 جرعة، وتكون أقصى جرعة يمكن التعامل معها 55 مليجرام/ مترمربع/ إسبوع.

يوضح SAR3419 نشاط التحسين لكل من NHL المتراض والشرس مع قيمة ORR

5 33% عند MTD.

لقد لوحظ إنكماش للورم في عدد 25 مريض (58%)

عامةً فإن SAR3419 يتم التعامل معه جيداً بعدد وسيط من الجرعات لكل مريض

8 جرعات كلية، ووسيط كثافة نسبية 0.96 عند MTD. ومن الجدير بالملاحظة إفتقاد

التثبيط النخاعي الكبير، مما يجعل SAR3419 ADC جذاب يتم إتحاده مع علاج كيميائي

- 21 -

تقليدي. وفي النظام الإسبوعي، فإن سمية العين (كل الدرجات) هي 22% (2% من الدرجة 4/3) بينما بعد 3 أسابيع من الإعطاء فقد كانت سمية العين (كل الدرجات) 43.5% مع 15.4% من الدرجة 4/3.

5 لقد سمح إزدواج أخذ عينة حية مزدوجة قبل وبعد العلاج توضيح تراكم DM4 في الأورام قد إنخفضت في مستوى التعبير البروتيني CD19 ومنع الإنقسام الميتوزي مما يؤكد على آلية تأثير الدواء.

10 على أساس الدليل السريري لثلاث حالات تسمح من الدرجة 3 (إعتلال في العصب البصري والتميل) مع بدء متأخر مدعم ببيانات PK توضح تراكم الدواء بعد إعطاء جرعات إسبوعياً، فقد تم تعديل البروتوكول لتقييم النظام الأمثل الذي يتكون من 4 جرعات إسبوعية 55 ملليجرام/ متر مربع مع إتباع ذلك بعدد 4 جرعات إضافية تم إعطائها مرة واحدة كل إسبوعين.

15 مثال 2: المركب الإقتراني HuB4-DM4 الذي يتم إعطاؤه إسبوعياً ثم بعد ذلك كل إسبوعين (نظام qw/q2w للمرضى الذين يعانون من نفوما غير هودجكينية للخلايا B موجبة CD19 المقاومة للعلاج/ المتكررة الحدوث) تجربة سريرية معدلة للدراسة (TED6829)

20 على أساس الدليل السريري لحالتي سمية متأخرة مع بدء متأخر مدعم ببيانات PK التي توضح انه يتم الوصول لحالة الثبات بعد 3-4 أسابيع من العلاج، فقد تم تعديل البروتوكول الموصوف في مثال 1 لتقييم النظام الذي تم ضبطه للمستوى الأمثل الذي يتكون من 4 جرعات إسبوعياً من 55 ملليجرام/ مل مع إتباع ذلك بعدد 4 جرعات إضافية تم إعطائها مرة واحدة كل إسبوعين (لا تزال قيد البحث).

إن أهداف الدراسة وطرق تنفيذ الدراسة تطابق ما هو مذكور في مثال 1، فيما عدا أنه قد تم إعطاء SAR3419 كعامل واحد في الوريد بنظام يتكون من 4 جرعات إسبوعياً مع إتباع ذلك بعدد 4 جرعات كل إسبوعين عند RP.

وأيضاً، فقد كان المنتج الدوائي SAR3419 متاح كمحلول مركز للإعطاء عند 25 مليجرام/ 25 مل، أي 5 مليجرام/ مل بالرجوع إلى المكون النشط الذي يتم إمداده في قارورة من الزجاج الشفاف بسعة 30 مل.

لقد تم مد دراسة مثال 1 لعلاج 25 مريض بنظام الجدول الأمثل.

5 النتائج

يتم ذكر النتائج بإختصار في الجداول التالية 8-12

العدد	جدول 8: ديموجرافيات الخط القاعدي وخصائص المرضى	
25	عدد الذين تم علاجهم	
25	قابل للتقييم للأمان *	
25	قابل للتقييم للإستجابة *	
13	مستحق للعلامات البيولوجية الإستطلاعية لدراسة فرعية (عينة حية عند الدخول في الدراسة)	
70 (37-85)	وسيط السن (حدود)	
13/12	ذكور /إناث	
3/9/13	ECOG PS (صفر/1/2)	
	التشخيص الإبتدائي	التحليل النسيجي
7 (28%)	6 (24%)	EL
9 (38%)	11 (44%)	DLBCL
2، 2، 5	2، 1، 5	MCL, MZL، أخرى
24 (96%)	الدراسة المفصلية السنوية المرحلة 4/3 عند الدخول في الدراسة	
2 (8-1)	العدد الوسيط من نظام العلاج الكيميائي المسبق (حدود)	
24 (96%)	مرضى سبق أن تم علاجهم بعلاج ريتوكسيماب	
7 (28%)	المرضى الذين لم يستجيبوا للنظام الأخير	
3	النظام الأخير المحتوي على ريتوكسيماب	

سبق أن تم نقل خلايا جذعية ذاتية	9 (38%)
---------------------------------	---------

* تم تقليل الجرعة من 4 مرضى وتم إعطائهم 40 مليجرام/ متر مربع؛ وهناك 21 مريض قد تم إعطائهم فعلاً للجرعة المخططة وهي 55 مليجرام/ متر مربع.

حالة مقاومة العلاج= تقدم الورم تحت العلاج أو خلال 6 أشهر بعد نهاية العلاج

جدول 9: الأعراض الجانبية السريرية لكل مريض (أعلى من 10%)، بصرف النظر عن

العلاقة مع دواء الدراسة (العدد=25) 5

الدرجات 3-4*	كل الدرجات *	
1	7 (0.28%)	فقد القوة
1	4 (0.16%)	الإسهال
-	4 (0.16%)	ألم البطن/ من أعلى
-	3 (0.12%)	الغثيان
-	3 (0.12%)	الإمساك
-	3 (0.12%)	الالتهاب الشعبي
-	3 (0.12%)	الحمى
-	3 (0.12%)	الألم العضلي

* الدرجة 1 القابلة للإنعكاس وجود غشاوة على البصر والدرجة 1 من التتميل قد تم تقريرها لكل مريض على حدة.

** الدرجات الأخرى 3-4 التي تم تقريرها في الدراسة (حدث واحد لكل منها)؛ التهاب

العنقية، التهاب الحويصلة والكلية، إحتشاء القلب، الإستئقاء اللمفي

جدول 10: تسمم الدم (العدد=25) 10

الدرجة 4	الدرجة 3	كل الدرجات	بيانات معملية خام
1	2 (1)*	18	إنخفاض كرات الدم البيضاء
3 (2)*	3 (2)*	12	إنخفاض كرات الدم البيضاء المتعادلة

- 24 -

-	1	23	الأنيميا
* (0) 10	*(2)3	16	إنخفاض عدد الصفائح الدموية

* تم إعطاء مريضين علاج آخر مضاد للسرطان بدون مراقبة للتقرير الدموي ولقد حدث حيود لمريض واحد عند الدخول في الدراسة وتم إدخاله في الدرجة 3 من انخفاض كرات الدم البيضاء المتعادلة/ إنخفاض كرات الدم البيضاء.

جدول 11: النشاط المضاد لليمفوما لنظام مرة واحدة إسبوعياً/ مرة كل إسبوعين

CRu* 3 بما يتضمن 25/7 (28%)	ORR (CR/PR)
9/3 (33%)	ORR في النوع الفرعي DLBCL
64%	إنكماش الورم
[8؛ +35] ** يتم تحديثها	فترة الإستجابة (أسابيع)

5 * CRu 1 في مريض يقاوم النظام الأخير

هناك عدد س من المرضى يتجاوب عند تاريخ قطع الدراسة.

جدول 12: متوسط (CV%) لمعاملات الحركات الصيدلانية SAR3419 بعد الجرعة الأولى والجرعة الأخيرة من SAR3419

$t_{1/2z}$ (يوم)	Vss (لتر)	قيمة CLss (لتر/يوم)	C _{avg} (ميكروجرام/مل)	AUC _{0-t^b} (يوم ميكروجرام/ملي لتر)	C _{max} قيمة (ميكروجرام/مل)	قيمة t _{max} (يوم)	العدد
NA	NA	NA	15.3 (22)	107 (22)	28.6 (19)	0.06 [0.24-0.04]	20
7.99 (27)	4.34 (28)	0.438 (56)	(31)18.6	260 (31)	41.6 (26)	0.06 [0.22-0.06]	9

قيمة C_{max}: أقصى تركيز ملحوظ؛ t_{max}: المرة الأولى التي تم فيها الوصول إلى C_{max}؛ AUC: المساحة تحت المنحنى المكون من التركيز مع الوقت؛ C_{avg}: متوسط التركيز على فترة إعطاء الجرعة؛ CL_{ss}: التصفية في حالة الثبات؛ V_{ss}: حجم التوزيع في حالة الثبات؛ t_{1/2z}: فترة نصف العمر للإزالة الطرفية.

a: الوسيط [أدنى قيمة- أعلى قيمة]؛ t^b: تناظر فترة إعطاء الجرعة (7 أيام و 14 يوم بعد الإعطاء الأول والآخر، على الترتيب)، NA: غير قابل للتطبيق.

خاتمة

وسيط عدد الجرعات التي تم إستقبالها كانت 8 كما هو مخطط مع كثافة الجرعة النسبية الوسيطة 1.0 [1.0-0.8] عند RD.

5 لقد كانت أكثر الأعراض الجانبية المتكررة هي فقد القوة في 5 مرضى (23.8%) (حدث واحد هو من الدرجة 3) والإضطرابات المعوية في 7 مرضى (33%). ولقد حدثت غشاوة البصر من الدرجة 1 قابلة للإنعكاس/ حدث قرني في مريض واحد. ولقد كانت الدرجة 3-4 من السمية الدموية في أدنى درجة.

ولقد لوحظ حدوث إنكماش للورم في 16 مريض (64%). ولقد حدث لعدد 7 مرضى (28%) إستجابة هدف والتي تتضمن CR 1 و 3 إستجابة كاملة (CRu). ولقد كان معدل الإستجابة محفوظة أساساً للمرضى في حالة شرسة (9/3 مريض DLBCL).

10 وكخاتمة فإن الجدول يتكون من 4 جرعات إسبوعياً مع إتباع ذلك بعدد 4 جرعات كل إسبوعين يوضح تحسن في نسق أمان مقارنةً بنظام الإختبار السابق، مع كفاءة سريرية تم الإحتفاظ بها أساساً في المفوما الشرسة.

خاتمة عامة

15 تم تحديد جرعة SAR3419 من النوع MTD/RD أثناء تلك الدراسة على أنها 55 مليجرام/ متر مربع (أسبوعياً/ كل إسبوعين) قد أوضحت نسق أمان محسن مقارنةً بنظم الإختبار السابقة مع مقارن سريري ظاهر لحدوث وخطورة لسمية ترتبط مع ADC (القرنية)/ DM4 (عصبية؛ هضمية ودموية).

20 ولقد لوحظ نشاط مضاد للمفوما في كل من نظامي الإعطاء، وهناك حوالي 30% من المرضى تم إعطائهم 55 مليجرام/ مترمربع من MTD/RD، وبخاصةً الذين سبق أن عانوا من وجود نسيج شرس (DLBCL) عند تلك الجرعة في النظام الذي ينصح به الإسبوعي/ كل إسبوعين للإعطاء.

-27

قائمة التتابعات

<110> سانوفي

<120> إستخدام جسم مضاد مقترن مناعياً مع ميتانسينويد لعلاج أعراض أورام الخلايا التي تحتوي على CD19 + B

<130> FR2011/031 PCT

<160> 8

<170> نسخة الاصدار 3.3

<210> 1

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220>

<221> misc_feature

<223> CDR L1

<400> 1

-28

Ser Ala Ser Ser Gly Val Asn Tyr Met His

1 5 10

<210> 2

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220>

<221> misc_feature

<223> CDR L2 تتابع

<400> 2

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser

1 5

<210> 3

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

27

-27

<220>

<221> misc_feature

<223> CDR L3 تتابع

<400> 3

His Gln Arg Gly Ser Tyr Thr

1 5

<210> 4

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220>

<221> misc_feature

<223> CDR H1 تتابع

<400> 4

Ser Asn Trp Met His

1 5

28

~~30~~

<210> 5

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220>

<221> misc_feature

<223> CDR H2 تتابع

<400> 5

Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn

1 5 10

<210> 6

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220>

<221> misc_feature

<223> CDR H3 تتابع

29

31

<400> 6

Gly Ser Asn Pro Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 7

<211> 211

<212> PRT

<213> صناعي

<220>

<223> تتابع السلسلة الخفيفة لـ huB4

<400> 7

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Gly Val Asn Tyr Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Arg Arg Trp Ile Tyr

35 40 45

30

32

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Pro Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Gly Ser Tyr Thr Phe Gly

85 90 95

Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val

100 105 110

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser

115 120 125

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln

130 135 140

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val

145 150 155 160

31

33

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
 165 170 175

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
 180 185 190

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
 195 200 205

Gly Glu Cys
 210

<210> 8

<211> 450

<212> PRT

<213> صناعي

<220>

<223> تتابع السلسلة الثقيلة لـ huB4

<400> 8

32

-34

Gln Val Gln Leu Val Gln Pro Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Asn
 20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Asn Phe
 50 55 60

Gln Gly Lys Ala Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Val Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

35

Ala Arg Gly Ser Asn Pro Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

34

~~36~~

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

35

~~37~~

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

36

~~32~~

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440 445

Gly Lys
450

-38-

عناصر الحماية

- 1- طريقة لعلاج أعراض أورام الخلايا B والتي تحتوي على CD19+ لمريض بحاجة لهذا العلاج، حيث أن تلك الطريقة المذكورة تتضمن إعطاء المريض المذكور وكمية مؤثرة علاجياً من مركب إقتران مناعي يتكون من مضاد CD19 مع ميتانسينويد.
- 2- طريقة تبعاً لعنصر الحماية 1 حيث يتم إعطاء مركب الإقتران المناعي بنظام جرعة يقلل من السمية الناتجة من العلاج. 5
- 3- طريقة تبعاً لأي من عنصري الحماية 1 و 2 حيث أن السمية هي سمية في العين كأعراض جانبية تحدث للعين.
- 4- طريقة تبعاً لعنصر الحماية 3 حيث أن حدوث كل درجات الأعراض الجانبية التي ترتبط بالعين أقل من 40%.
- 5- طريقة تبعاً لعنصر الحماية 3 حيث أن حدوث الأعراض الجانبية التي ترتبط بالعين الدرجة 3 او 4 يكون أقل من 13%. 10
- 6- طريقة لعلاج أعراض أورام الخلايا B التي تحتوي على CD19+ كمريض بحاجة لهذا العلاج، حيث أن الطريقة المذكورة تتضمن خطوات إعطاء المريض جرعة إبتدائية حوالي 55 مليجرام/ متر مربع من مركب إقتران مناعي يتضمن مضاد CD19 مع ميتانسينويد؛ وإعطاء المريض مجموعة من الجرعات التالية والتي تكون حوالي 55 مليجرام/ متر مربع من مركب إقتران مناعي من مضاد CD19 مع ميتانسينويد، حيث ان الجرعات التالية تفصل عن بعضها البعض بمقدار حوالي إسبوع. 15

- 28 -

- 7- طريقة تبعاً لعنصر الحماية 6 حيث أن إعطاء الجرعة الإبتدائية يتبع بإعطاء 6 جرعات على الأقل مفصولة عن بعضها البعض بمقدار حوالي إسبوع واحد.
- 8- طريقة تبعاً لأي من عنصري الحماية 6 و7 حيث أن إعطاء الجرعة الإبتدائية يتبع بإعطاء كمية من 6 و14 جرعة تفصل عن بعضها البعض بمقدار حوالي إسبوع.
- 5 9- طريقة تبعاً لأي من عنصري الحماية 6 و7 حيث أن الطريقة المذكورة تتضمن الخطوات التالية:
- إعطاء المريض جرعة إبتدائية حوالي 55 مليجرام/ متر مربع، مع مركب الإقتزان المناعي المكون من مضاد CD19 مع ميتانسينويد، و
 - إعطاء المريض 6 جرعات متتالية من حوالي 55 مليجرام/ متر مربع مفصولة عن بعضها البعض بحوالي إسبوع من مضاد CD19.
- 10 10- الطريقة تبعاً لعنصر الحماية 6 حيث أن الطريقة المذكورة تتضمن خطوة أخرى من إعطاء جرعات متتالية من حوالي 55 مليجرام/ متر مربع من مركب إقتزان مناعي من مضاد CD19 مع ميتانسينويد حيث يتم فصل الجرعات عن بعضها البعض بفترة حوالي إسبوعين.
- 15 11- طريقة تبعاً لأي من عنصري الحماية 6 و10 حيث أن الطريقة المذكورة تتضمن الخطوات التالية:
- إعطاء المريض جرعة إبتدائية حوالي 55 مليجرام/ متر مربع، مع مركب الإقتزان المناعي المكون من مضاد CD19 مع ميتانسينويد،
 - إعطاء المريض 3 جرعات على الأقل من حوالي 55 مليجرام/ متر مربع مفصولة عن بعضها البعض بمقدار إسبوع واحد من مركب الإقتزان المناعي المكون من مضاد CD19 مع ميتانسينويد، و
- 20

- 29 -

• إعطاء المريض 3 جرعات متتالية على الأقل من حوالي 55 ملليجرام/ متر مربع من مركب الإقتران المناعي المكون من مضاد CD19 مع ميتانسينويد مفصولة عن بعضها البعض بمقدار حوالي إسبوعين.

12- طريقة تبعاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 11 حيث أن عرض أورام الخلايا B التي تحتوي على CD19+ هي عرض الليوكيميا أو عرض اللمفوما. 5

13- طريقة تبعاً لعنصر الحماية 12 حيث أن عرض الليوكيميا المذكور هو عرض اللمفوما الغير هودجكينية (NHL).

14- طريقة تبعاً لعنصر الحماية 12 حيث أن عرض اللمفوما المذكور هو عرض الليوكيميا الأرومية اللمفية (ALL).

15- طريقة تبعاً لعنصر الحماية 13 حيث أن عرض اللمفوما الغير هودجكينية المذكور هو لمفوما الخلايا B الكبيرة المنتشرة (DLBCL)، لمفوما الكيسية (FL)، لمفوما خلايا الغلاف (MCL)، لمفوما منطقة الحافة (MZL)، لمفوما الخلايا اللمفية الصغيرة (SLL) أو الجلوبيولينيميا الكبيرة من النوع فالدن ستورم (WM). 10

16- طريقة تبعاً لعنصر الحماية 13 حيث أن عرض اللمفوما الغير هودجكينية هو لمفوما غير هودجكينية متكررة أو مقاومة للعلاج. 15

17- طريقة تبعاً لعنصر الحماية 13 حيث أن عرض اللمفوما الغير هودجكينية هو لمفوما غير هودجكينية للخلايا B تنتج CD19.

- 41 -

- 18- طريقة تبعاً لعنصر الحماية 13 حيث أن المريض المذكور قد عولج فعلاً من أعراض اللمفوما الغير هودجكينية.
- 19- طريقة تبعاً لعنصر الحماية 13 حيث أن المريض المذكور لم يشفى من العلاج بمركب ريتوكسيماب.
- 20- طريقة تبعاً لعنصر الحماية 13 حيث أن عرض اللمفوما الغير هودجكينية المذكورة هو مرض يقاوم ريتوكسيماب. 5
- 21- طريقة تبعاً لعنصر الحماية 13 حيث أن المريض المذكور قد نقل إليه خلايا جذعية ذاتية أو مشابهة.
- 22- طريقة تبعاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 21 حيث أن مركب الإقتران المناعي المكون من مضاد CD19 و ميتانسينويد يتم إعطائها في الوريد. 10
- 23- طريقة تبعاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 22 والتي تكون مأمونة ومؤثرة.
- 24- طريقة تبعاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 23 والتي تتضمن أيضاً إعطاء كمية مؤثرة في نفس الوقت أو على التوالي من عامل علاج كيميائي.
- 25- طريقة تبعاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 24 حيث أن مركب الإقتران المناعي المكون من مضاد CD19 وميتانسينويد يتضمن جسم مضاد والذي يرتبط ارتباط معين مع الأنتيجين CD19 في إقتران مع مركب سام للخلايا ينتمي لعائلة ميتانسينويد. 15

- 31

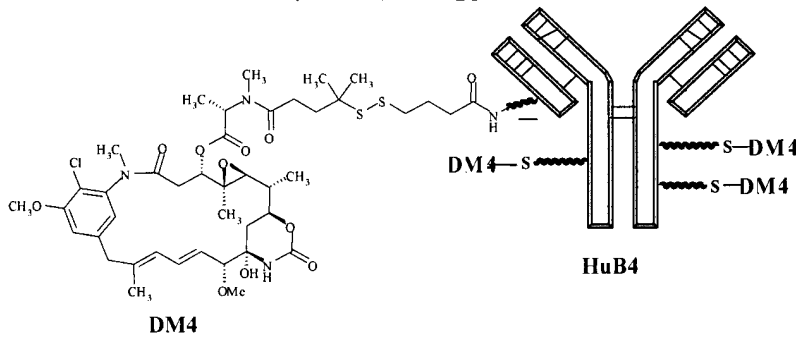
26- طريقة تبعاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 25 حيث أن مركب الإقتران المكون من مضاد CD19 و ميتانسينويد يتضمن جسم مضاد والذي يرتبط ارتباطاً معين مع الأنتيجين CD19 مقترن مع DM4.

27- طريقة تبعاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 26 حيث أن مركب الإقتران المناعي المكون من مضاد CD19 وميتانسينويد يتضمن جسم مضاد والذي يرتبط ارتباطاً معين مع الأنتيجين CD19 في إقتران مع DM4 خلال رابط قابل للانقسام.

28- طريقة تبعاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 27 حيث أن مركب الإقتران المناعي المكون من مضاد CD19 مع ميتانسينويد يتضمن جسم مضاد يرتبط ارتباطاً معين مع الأنتيجين CD19 في إقتران مع DM4 خلال SPDB.

29- طريقة تبعاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 28 حيث أن مركب الإقتران المناعي المكون من مضاد CD19 مع ميتانسينويد يتضمن جسم مضاد يرتبط ارتباطاً معين مع الأنتيجين CD19 في إقتران مع DM4 خلال SPDB حيث أن هناك حوالي 3.5 جزيئاً من DM4 ترتبط خلال رابط SPDB مع كل جزيئاً huB4.

30- طريقة تبعاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 29 حيث أن مركب الإقتران المناعي المكون من مضاد CD19 و ميتانسينويد يكون بالصيغة التالية:



- 324

31- طريقة تبعاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 30، حيث أن مركب الإقتران المناعي المكون من مضاد CD19 وميتانسينويد يتضمن جسم مضاد ويتضمن الجسم المضاد المذكور 6 مناطق تحديد تكامل (CDR)، حيث تكون لـ CDR المذكور التتابعات الممثلة في بيانات التتابعات أرقام من 1 إلى 6.

5 32- طريقة تبعاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 30، حيث أن مركب الإقتران المناعي الذي يتكون مضاد CD19 وميتانسينويد يتضمن جسم مضاد ويتضمن الجسم المضاد المذكور سلسلة خفيفة، حيث يكون لتتابع السلسلة الخفيفة المذكورة يكون بمستوى تطابق 60% على الأقل، ويفضل 75% على الأقل، ويفضل 85% على الأقل، والأفضل 95% على الأقل والأفضل 99% على الأقل مع التتابع الموضح في بيان التتابع رقم: 7.

10 33- طريقة تبعاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 30، حيث أن مركب الإقتران المناعي المكون من مضاد CD19 وميتانسينويد يتضمن جسم مضاد والجسم المضاد المذكور يتضمن سلسلة ثقيلة، حيث يكون لتتابع السلسلة الثقيلة المذكور مستوى تطابق 60% على الأقل، ويفضل 75% على الأقل، والأفضل 85% على الأقل، والأفضل 95% على الأقل، والأفضل 99% على الأقل مع التتابع الموضح في بيان التتابع رقم 8.

15 34- طريقة تبعاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 30، حيث أن مركب الإقتران المناعي المكون من مضاد CD19 مع ميتانسينويد يتضمن جسم مضاد ويتضمن الجسم المضاد المذكور سلسلة خفيفة وسلسلة ثقيلة، حيث يكون للسلسلة الخفيفة المذكورة التتابع الذي يمثل ببيان التتابع رقم 7، والسلسلة الثقيلة تكون بالتتابع الذي يمثل ببيان التتابع رقم 8.

20 35- طريقة تبعاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 30، حيث أن مركب الإقتران المناعي المكون من مضاد CD19 مع ميتانسينويد يتضمن الجسم المضاد HuB4.

كس - 36

36- طريقة تبعاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 30، حيث أن مركب الإقتران المناعي المكون من مضاد CD19 مع ميتانسينويد يكون مركب إقتران HuB4-DM4.

37- طريقة تبعاً لأي من عناصر الحماية من 2 إلى 30، حيث أن نظام الجرعة يقلل من السمية الناتجة من العلاج بمركب إقتران مناعي HuB4-DM4.

38- 5 مركب إقتران مناعي مكون من مضاد CD19 وميتانسينويد لعلاج مريض آدمي مشخص على أنه يعاني من عرض ورم الخلايا التي تحتوي على CD19+ بطريقة تتضمن خطوات إعطاء المريض جرعة إبتدائية من حوالي 55 مليجرام/ متر مربع من مركب إقتران مناعي يتكون من مضاد CD19 مع ميتانسينويد؛ وإعطاء المريض مجموعة من الجرعات المتتالية حوالي 55 مليجرام/ متر مربع من المركب المناعي المكون من مضاد CD19 مع ميتانسينويد، حيث يتم فصل الجرعات التالية عن بعضها البعض بمقدار إسبوع واحد. 10

39- 15 مركب إقتران مناعي مكون من مضاد CD19 وميتانسينويد لعلاج مريض آدمي مشخص على أنه يعاني من عرض ورم الخلايا التي تحتوي على CD19+ بطريقة تتضمن خطوات إعطاء المريض جرعة إبتدائية من حوالي 55 مليجرام/ متر مربع من مركب إقتران مناعي يتكون من مضاد CD19 مع ميتانسينويد؛ وإعطاء المريض مجموعة من الجرعات المتتالية حوالي 55 مليجرام/ متر مربع من المركب المناعي المكون من مضاد CD19 مع ميتانسينويد، مفصولة عن بعضها البعض بمقدار حوالي إسبوع، وفي خطوة أخرى يتم إعطاء مجموعة من الجرعات التالية بمقدار حوالي 55 مليجرام/ متر مربع من مركب الإقتران المناعي المكون من مضاد CD19 مع ميتانسينويد مفصولة عن بعضها البعض بمقدار حوالي إسبوعين.

40- 20 منتج تصنيع يتضمن:
(أ) عبوة

- 346 -

(ب) مركب إقتران مناعي يتكون من مضاد CD19 مع ميتانسينويد، و
 (ج) بطاقة أو نشرة داخلية في العبوة المذكورة توضح أن مركب الإقتران المناعي يتكون من
 مضاد CD19 مع ميتانسينويد يتم إعطاؤه للمريض بجرعة إبتدائية حوالي 55 ملليجرام/ متر
 مربع، وفي مجموعة الجرعات التالية مفصولة عن بعضها البعض بمقدار حوالي إسبوع
 5 بكمية تكون حوالي ملليجرام/ متر مربع.

41- منتج تصنيع يتضمن:

(أ) عبوة

(ب) مركب إقتران مناعي يتكون من مضاد CD19 مع ميتانسينويد، و
 (ج) بطاقة أو نشرة داخلية تكون في داخل العبوة توضح أن مركب الإقتران المناعي
 10 المكون من مضاد CD19 مع ميتانسينويد يتم إعطاؤه للمريض بجرعة إبتدائية حوالي 55
 ملليجرام/ متر مربع، ثم في مجموعة من الجرعات المتتالية مفصولة عن بعضها البعض
 بمقدار حوالي إسبوع بكمية والتي تكون حوالي 55 ملليجرام/ متر مربع ثم في مجموعة من
 الجرعات المتتالية مفصولة عن بعضها البعض بمقدار حوالي إسبوعين بكمية والتي تكون
 حوالي 55 ملليجرام/ متر مربع.

15 42- منتج تصنيع يتضمن:

(أ) عبوة

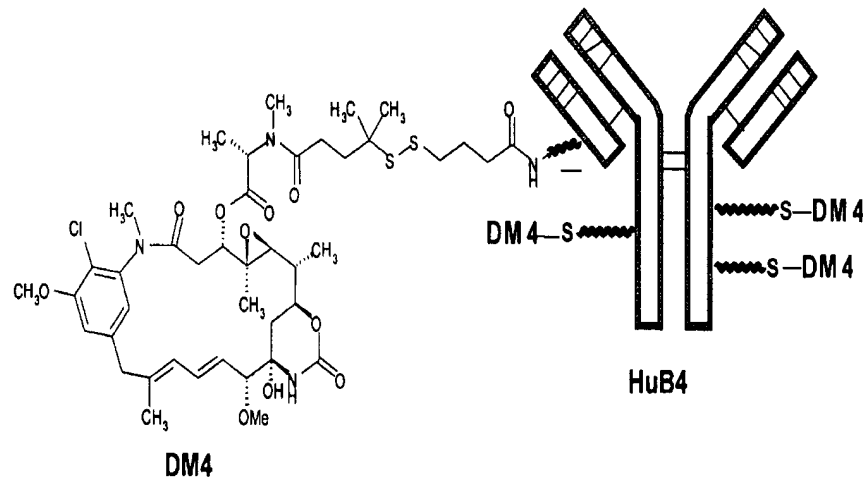
(ب) مركب إقتران مناعي يتكون من مضاد CD19 مع ميتانسينويد، و
 (ج) بطاقة أو نشرة داخلية في داخل العبوة توضح أن مركب الإقتران المناعي المكون من
 مضاد CD19 وميتانسينويد يتم إعطاؤه للمريض بجرعة حوالي 55 ملليجرام/ متر مربع لتقليل
 20 احتمالات حدوث السمية.

43- منتج تصنيع تبعاً لعنصر الحماية 42 حيث أن حدوث أعراض جانبية ترتبط بالعين
 (كل الدرجات) يكون أقل من 40%.

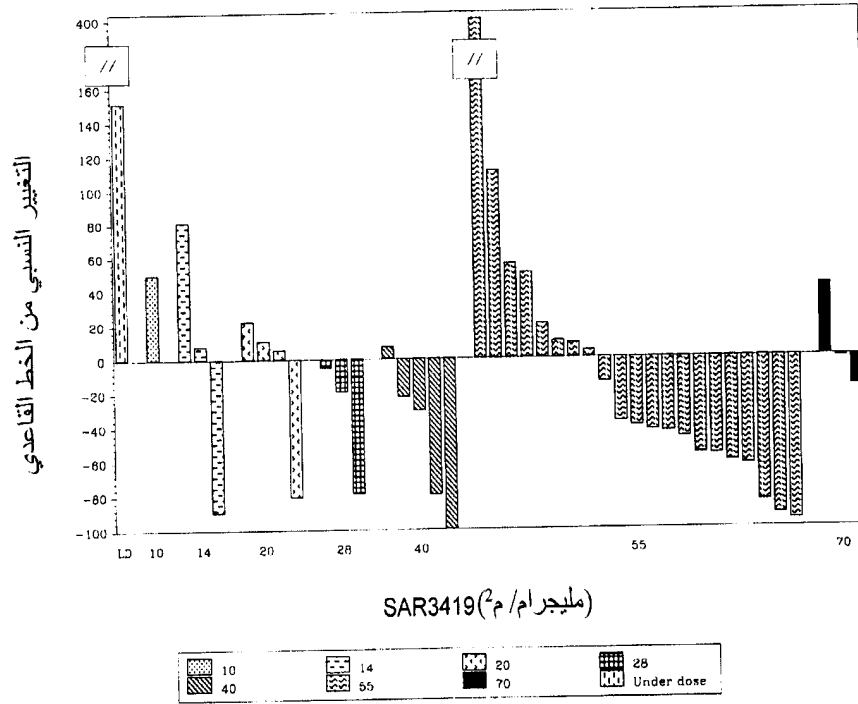
- ٤٦

44- منتج تصنيع تبعاً لعنصر الحماية 42 حيث أن نسبة حدوث أعراض جانبية ترتبط بالعين الدرجة 4/3 تكون أقل من 13%.

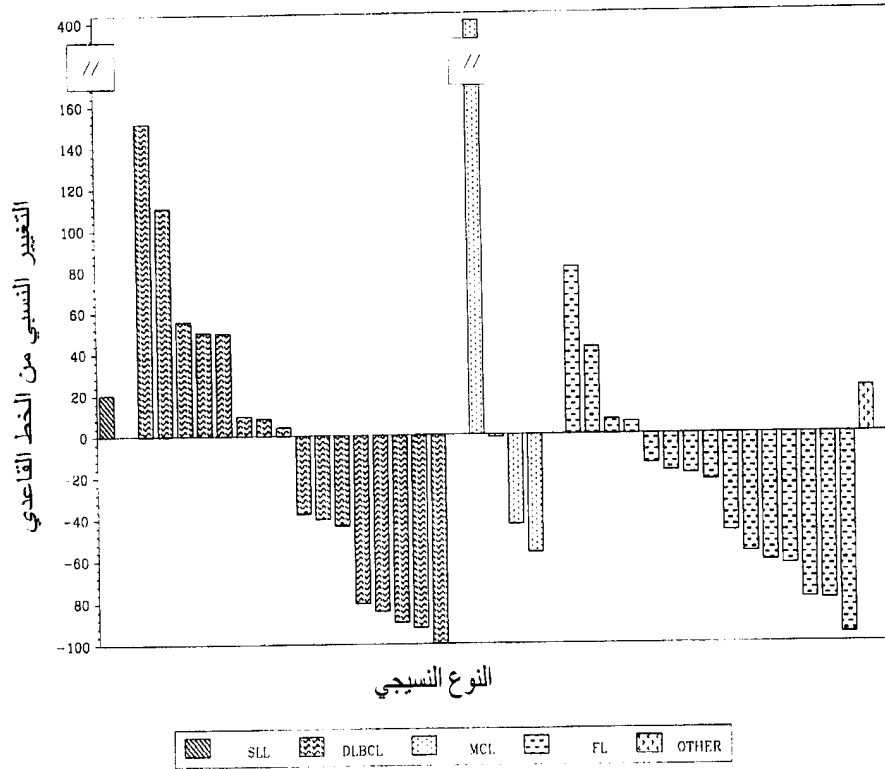
شکل 1



شكل 2



شكل 3



شكل 4

