



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2016128726, 17.12.2014

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
07.08.2014 US 62/034,766;
17.12.2013 US 61/917,264

(43) Дата публикации заявки: 23.01.2018 Бюл. № 03

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 18.07.2016(86) Заявка РСТ:
US 2014/070983 (17.12.2014)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/095410 (25.06.2015)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б.Спаская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

КИМ Дзеонг (US)**(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
АНТАГОНИСТОВ СВЯЗЫВАНИЯ ПО ОСИ PD-1 И АНТИТЕЛА ПРОТИВ CD20****(57) Формула изобретения**

1. Способ лечения или задержки прогрессирования злокачественной опухоли у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества антагониста связывания по оси PD-1 и антитела против CD20.

2. Способ по п.1, где антагонист связывания по оси PD-1 выбран из группы, состоящей из антагониста связывания PD-1, антагониста связывания PD-L1 и антагониста связывания PD-L2.

3. Способ по п.2, где антагонист связывания по оси PD-1 представляет собой антагонист связывания PD-1.

4. Способ по п.3, где антагонист связывания PD-1 ингибирует связывание PD-1 с его лигандами - партнерами по связыванию.

5. Способ по п.4, где антагонист связывания PD-1 ингибирует связывание PD-1 с PD-L1.

6. Способ по п.4, где антагонист связывания PD-1 ингибирует связывание PD-1 с PD-L2.

7. Способ по п.4, где антагонист связывания PD-1 ингибирует связывание PD-1 как с PD-L1, так и с PD-L2.

8. Способ по п.4, где антагонист связывания PD-1 представляет собой антитело.

9. Способ по п.8, где антагонист связывания PD-1 представляет собой MDX-1106.
10. Способ по п.8, где антагонист связывания PD-1 представляет собой Merck 3745.
11. Способ по п.8, где антагонист связывания PD-1 представляет собой CT-011.
12. Способ по п.4, где антагонист связывания PD-1 представляет собой AMP-224.
13. Способ по п.2, где антагонист связывания по оси PD-1 представляет собой антагонист связывания PD-L1.
14. Способ по п.13, где антагонист связывания PD-L1 ингибирует связывание PD-L1 с PD-1.
15. Способ по п.13, где антагонист связывания PD-L1 ингибирует связывание PD-L1 с B7-1.
16. Способ по п.13, где антагонист связывания PD-L1 ингибирует связывание PD-L1 как с PD-1, так и с B7-1.
17. Способ по п.13, где антагонист связывания PD-L1 представляет собой антитело против PD-L1.
18. Способ по п.17, где антитело против PD-L1 представляет собой моноклональное антитело.
19. Способ по п.17, где антитело против PD-L1 представляет собой фрагмент антитела, выбранный из группы, состоящей из фрагментов Fab, Fab'-SH, Fv, scFv и (Fab')₂.
20. Способ по любому из пп.17-19, где антитело против PD-L1 представляет собой гуманизированное антитело или человеческое антитело.
21. Способ по п.13, где антагонист связывания PD-L1 выбран из группы, состоящей из: YW243,55.S70, MPDL3280A, MDX-1105 и MEDI4736.
22. Способ по п.17, где антитело против PD-L1 содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность HVR-H1 из SEQ ID NO:15, последовательность HVR-H2 из SEQ ID NO:16 и последовательность HVR-H3 из SEQ ID NO:3; и легкую цепь, содержащую последовательность HVR-L1 из SEQ ID NO:17, последовательность HVR-L2 из SEQ ID NO:18 и HVR-L3 из последовательность SEQ ID NO:19.
23. Способ по п.17, где антитело против PD-L1 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO:24, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO:21.
24. Способ по п.2, где антагонист связывания по оси PD-1 представляет собой антагонист связывания PD-L2.
25. Способ по п.24, где антагонист связывания PD-L2 представляет собой антитело.
26. Способ по п.24, где антагонист связывания PD-L2 представляет собой иммуноадгезин.
27. Способ по любому из пп.8, 17-23 и 25, где антитело представляет собой IgG1 человека, обладающее заменой Asn на Ala в положении 297 согласно нумерации EU.
28. Способ по любому из пп.1-27, где антитело против CD20 представляет собой гуманизированное антитело B-Ly1.
29. Способ по любому из пп.1-27, где антитело против CD20 представляет собой антитело GA101.
30. Способ по п.29, где GA101 представляет собой антитело против CD20 человека, содержащее HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO:50, HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO:51, HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO:52, HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO:53, HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO:54, и HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO:55.
31. Способ по п.30, где антитело GA101 содержит домен VH, содержащий

аминокислотную последовательность из SEQ ID NO:56, и домен VL, содержащий аминокислотную последовательность из SEQ ID NO:57.

32. Способ по п.30, где антитело GA101 содержит аминокислотную последовательность из SEQ ID NO:58 и аминокислотную последовательность из SEQ ID NO:59.

33. Способ по п.30, где антитело GA101 представляет собой обинутузумаб.

34. Способ по п.30, где антитело GA101 содержит аминокислотную последовательность, которая обладает по меньшей мере 95% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью из SEQ ID NO:58 и которая содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 95% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью из SEQ ID NO:59.

35. Способ по любому из пп.1-27, где антитело против CD20 представляет собой мультиспецифическое антитело.

36. Способ по любому из пп.1-27, где антитело против CD20 представляет собой биспецифическое антитело.

37. Способ по любому из пп.1-36, где индивидуум представляет собой человека.

38. Способ по любому из пп.1-37, где индивидуум имеет злокачественную опухоль или имеет диагноз злокачественная опухоль.

39. Способ по любому из пп.1-38, где злокачественная опухоль представляет собой экспрессирующую CD20 злокачественную опухоль.

40. Способ по любому из пп.1-39, где злокачественная опухоль представляет собой несолидную опухоль.

41. Способ по п.40, где злокачественная опухоль представляет собой лимфому или лейкоз.

42. Способ по п.41, где лейкоз представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL) или острый миелоидный лейкоз (AML).

43. Способ по п.41, где лимфома представляет собой неходжкинскую лимфому (NHL).

44. Способ по п.39 или 40, где индивидуум страдает рецидивирующим или невосприимчивым, или ранее не подвергаемым лечению хроническим лимфоцитарным лейкозом.

45. Способ по п.44, где индивидуум страдает невосприимчивой или рецидивирующей фолликулярной лимфомой, или В-клеточной диффузной крупноклеточной лимфомой (DLBCL).

46. Способ по любому из пп.1-45, где лечение приводит к устойчивому ответу у индивидуума после прекращения лечения.

47. Способ по любому из пп.1-46, где антитело против CD20 или антагонист связывания по оси PD-1 вводят непрерывно или периодически.

48. Способ по любому из пп.1-47, где антитело против CD20 вводят до антагониста связывания по оси PD-1.

49. Способ по любому из пп.1-47, где антитело против CD20 вводят одновременно с антагонистом связывания по оси PD-1.

50. Способ по любому из пп.1-47, где антитело против CD20 вводят после антагониста связывания по оси PD-1.

51. Способ усиления иммунной функции у индивидуума, имеющего злокачественную опухоль, включающий введение эффективного количества антагониста связывания по оси PD-1 и антитела против CD20.

52. Способ по п.51, где CD8 Т-клетки у индивидуума обладают усиленными примированием, активацией, пролиферацией и/или цитолитической активностью

относительно состояния до введения комбинации.

53. Способ по п.51, где активация CD8 Т-клеток характеризуется увеличенной частотой γ -IFN⁺ CD8 Т-клеток и/или усиленной цитолитической активностью относительно состояния до введения комбинации.

54. Способ по п.51, где количество CD8 Т-клетки увеличено относительно состояния до введения комбинации.

55. Способ по любому из пп.51-54, где CD8 Т-клетка представляет собой антигенспецифическую CD8 Т-клетку.

56. Способ по любому из пп.51-55, где антагонист связывания по оси PD-1 выбран из группы, состоящей из антагониста связывания PD-1, антагониста связывания PD-L1 и антагониста связывания PD-L2.

57. Способ по п.56, где антагонист связывания по оси PD-1 представляет собой антагонист связывания PD-1.

58. Способ по п.57, где антагонист связывания PD-1 ингибирует связывание PD-1 с его лигандами - партнерами по связыванию.

59. Способ по п.57, где антагонист связывания PD-1 ингибирует связывание PD-1 с PD-L1.

60. Способ по п.57, где антагонист связывания PD-1 ингибирует связывание PD-1 с PD-L2.

61. Способ по п.57, где антагонист связывания PD-1 ингибирует связывание PD-1 как с PD-L1, так и с PD-L2.

62. Способ по п.57, где антагонист связывания PD-1 представляет собой антитело против PD-1.

63. Способ по п.62, где антагонист связывания PD-1 представляет собой MDX-1106, Merck 3745 или CT-011.

64. Способ по п.57, где антагонист связывания по оси PD-1 представляет собой AMP-224.

65. Способ по п.56, где антагонист связывания по оси PD-1 представляет собой антагонист связывания PD-L1.

66. Способ по п.65, где антагонист связывания PD-L1 ингибирует связывание PD-L1 с PD-1.

67. Способ по п.65, где антагонист связывания PD-L1 ингибирует связывание PD-L1 с B7-1.

68. Способ по п.65, где антагонист связывания PD-L1 ингибирует связывание PD-L1 как с PD-1, так и с B7-1.

69. Способ по п.65, где антагонист связывания PD-L1 представляет собой антитело против PD-L1.

70. Способ по п.69, где антитело против PD-L1 представляет собой моноклональное антитело.

71. Способ по п.69, где антитело против PD-L1 представляет собой фрагмент антитела, выбранный из группы, состоящей из фрагментов Fab, Fab'-SH, Fv, scFv и (Fab')₂.

72. Способ по любому из пп.69-71, где антитело против PD-L1 представляет собой гуманизированное антитело или человеческое антитело.

73. Способ по п.65, где антагонист связывания PD-L1 выбран из группы, состоящей из: YW243,55.S70, MPDL3280A, MDX-1105 и MEDI4736.

74. Способ по любому из пп.69-72, где антитело против PD-L1 содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность HVR-H1 из SEQ ID NO:15, последовательность HVR-H2 из SEQ ID NO:16 и последовательность HVR-H3 из SEQ ID NO:3; и легкую цепь, содержащую последовательность HVR-L1 из SEQ ID NO:17, последовательность HVR-L2 из SEQ ID NO:18 и последовательность HVR-L3 из SEQ ID NO:19.

75. Способ по п.74, где антитело против PD-L1 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO:24, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO:21.

76. Способ по п.56, где антагонист связывания по оси PD-1 представляет собой антагонист связывания PD-L2.

77. Способ по п.76, где антагонист связывания PD-L2 представляет собой антитело.

78. Способ по п.76, где антагонист связывания PD-L2 представляет собой иммуноадгезин.

79. Способ по любому из пп.62, 69-75 и 77, где антитело представляет собой IgG1 человека, содержащее замену Asp на Ala в положении 297 согласно нумерации EU.

80. Способ по любому из пп.51-79, где антитело против CD20 представляет собой гуманизированное антитело B-Ly1.

81. Способ по любому из пп.51-79, где антитело против CD20 представляет собой антитело GA101.

82. Способ по п.81, где GA101 представляет собой антитело против CD20 человека, содержащее HVR-H1, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO:50, HVR-H2, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO:51, HVR-H3, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO:52, HVR-L1, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO:53, и HVR-L2, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO:54 и HVR-L3, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO:55.

83. Способ по п.81, где антитело GA101 содержит домен VH, содержащий аминокислотную последовательность из SEQ ID NO:56 и домен VL, содержащий аминокислотную последовательность из SEQ ID NO:57.

84. Способ по п.81, где антитело GA101 содержит аминокислотную последовательность из SEQ ID NO:58 и аминокислотную последовательность из SEQ ID NO:59.

85. Способ по п.81, где антитело GA101 представляет собой обинутузумаб.

86. Способ по п.81, где антитело GA101 содержит аминокислотную последовательность, которая обладает по меньшей мере 95% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью из SEQ ID NO:58, и которая содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 95% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью из SEQ ID NO:59.

87. Способ по любому из пп.51-79, где антитело против CD20 представляет собой мультиспецифическое антитело.

88. Способ по любому из пп.51-79, где антитело против CD20 представляет собой биспецифическое антитело.

89. Способ по любому из пп.51-88, где индивидуум представляет собой человека.

90. Способ по любому из пп.51-89, где индивидуум имеет злокачественную опухоль или имеет диагноз злокачественная опухоль.

91. Способ по любому из пп.51-90, где злокачественная опухоль представляет собой экспрессирующую CD20 злокачественную опухоль.

92. Способ по любому из пп.51-91, где злокачественная опухоль представляет собой несолидную опухоль.

93. Способ по п.92, где злокачественная опухоль представляет собой лимфому или лейкоз.

94. Способ по п.93, где лейкоз представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL) или острый миелоидный лейкоз (AML).

95. Способ по п.93, где лимфома представляет собой неходжскинскую лимфому (NHL).

96. Способ по п.91, где индивидуум страдает рецидивирующим или невосприимчивым, или ранее не подвергаемым лечению хроническим лимфоцитарным лейкозом.

97. Способ по п.96, где индивидуум страдает невосприимчивой или рецидивирующей фолликулярной лимфомой или В-клеточной диффузной крупноклеточной лимфомой (DLBCL).

98. Способ по любому из пп.51-97, где антитело против CD20 или антагонист связывания по оси PD-1 вводят непрерывно или периодически.

99. Способ по любому из пп.51-98, где антитело против CD20 вводят до антагониста связывания по оси PD-1.

100. Способ по любому из пп.51-98, где антитело против CD20 вводят одновременно с антагонистом связывания по оси PD-1.

101. Способ по любому из пп.51-98, где антитело против CD20 вводят после антагониста связывания по оси PD-1.

102. Способ по любому из пп.1-101, где антагонист связывания по оси PD-1 или антитело против CD20 вводят внутривенно, внутримышечно, подкожно, местно, перорально, чрескожно, внутривентрикулярно, интраорбитально, посредством имплантации, посредством ингаляции, интратекально, интравентрикулярно или интраназально.

103. Способ по любому из пп.23, 24, 74, и 75, где антитело против PD-L1 вводят индивидууму внутривенно в дозе 1200 мг один раз в каждые три недели.

104. Способ по любому из пп.30-34 и 82-85, где антитело против CD20 вводят индивидууму внутривенно в дозе 1000 мг один раз на сутки 1, 8 и 15 цикла 1, и на сутки 1 циклов 2-8.

105. Набор, содержащий антагонист связывания по оси PD-1 и вкладыш в упаковку, содержащий инструкции для использования антагониста связывания по оси PD-1 в комбинации с антителом против CD20 для лечения или задержки прогрессирования злокачественной опухоли у индивидуума.

106. Набор, содержащий антагонист связывания по оси PD-1 и антитело против CD20.

107. Набор по п.106, где набор дополнительно содержит вкладыш в упаковку, содержащий инструкции для использования антагониста связывания по оси PD-1 и антитела против CD20 для лечения или задержки прогрессирования злокачественной опухоли у индивидуума.

108. Набор, содержащий антитело против CD20 и вкладыш в упаковку, содержащий инструкции для использования антитела против CD20 в комбинации с антагонистом связывания по оси PD-1 для лечения или задержки прогрессирования злокачественной опухоли у индивидуума.