



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2015125638, 29.11.2013

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

30.11.2012 EP 12195182.6;

07.12.2012 EP 12196177.5

(43) Дата публикации заявки: 11.01.2017 Бюл. № 02

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 30.06.2015

(86) Заявка РСТ:

EP 2013/075162 (29.11.2013)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2014/083178 (05.06.2014)

Адрес для переписки:

105082, Москва, Спартаковский пер., 2, стр. 1,
секция 1, этаж 3, ЕВРОМАРКПАТ

(71) Заявитель(и):

Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

(72) Автор(ы):

БЕЛОУСОВ Антон (DE),**БЪЯНКНИИ Джампаоло (IT),****ДЖАННИ Лука (IT),****ТОМАС Марлене (DE)**(54) **ИДЕНТИФИКАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ, НУЖДАЮЩИХСЯ В СОВМЕСТНОЙ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНГИБИТОРА PD-L1**

(57) Формула изобретения

1. Способ определения потребности ракового пациента в совместной терапии с использованием ингибитора PD-L1,

(I) в котором для пациента показана терапия, включающая модулятор пути передачи сигналов HER2/neu (ErbB2) и химиотерапевтическое средство, или (II) в котором пациент подвергается терапии, включающей модулятор пути передачи сигналов HER2/neu (ErbB2) и химиотерапевтическое средство, включающий стадии, на которых

а) измеряют *in vitro* в образце из организма указанного пациента уровень экспрессии рецептора эстрогена (ER) и лиганда программированной клеточной гибели-1 (PD-L1),

б) классифицируют пациента как нуждающегося в совместной терапии с использованием ингибитора PD-L1, если измеренный на стадии (а) уровень экспрессии ER является низким или она отсутствует и уровень экспрессии лиганда программированной клеточной гибели-1 (PD-L1) является повышенным по сравнению с контролем.

2. Способ по п. 1, дополнительно включающий измерение *in vitro* в образце из организма указанного пациента уровня экспрессии интерферона-гамма (IFN γ) и классификации пациента как нуждающегося в совместной терапии с использованием ингибитора PD-L1, если измеренный уровень экспрессии интерферон-гамма (IFN γ) является пониженным по сравнению с контролем.

3. Способ по п. 1, где уровень экспрессии ER представляет собой ER(-).
4. Способ по п. 1, где указанный модулятор пути передачи сигналов HER2/neu (ErbB2) представляет собой ингибитор отщепления HER.
5. Способ по п. 4, в которой ингибитор отщепления HER представляет собой антитело к HER.
6. Способ по п. 5 где указанное антитело к HER связывается с HER-рецептором, выбранным из группы, состоящей из EGFR, HER2 и HER3.
7. Способ по п. 6, где указанное антитело к HER2 представляет собой герцептин/трастузумаб.
8. Способ по п. 1, где указанное химиотерапевтическое средство представляет собой таксол или производное таксола, где указанное производное таксола предпочтительно представляет собой додетаксел.
9. Способ по п. 1, где указанный ингибитор лиганда программированной клеточной гибели-1 (PD-L1) представляет собой антитело, которое специфически связывается с PD-L1 (антитело к PD-L1).
10. Способ по п. 9, где указанное антитело содержит полипептид вариабельной области тяжелой цепи, содержащий последовательность HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3, в которой:
 - (а) последовательность HVR-H1 представляет собой GFTFSX1SWIH (SEQ ID NO: 1);
 - (б) последовательность HVR-H2 представляет собой AWIX2PYGGSX3YYADSVKG (SEQ ID NO: 2);
 - (в) последовательность HVR-H3 представляет собой RHWPGGFDY (SEQ ID NO: 3);кроме того, в которой: X1 обозначает D или G; X2 обозначает S или L; X3 обозначает T или S.
11. Способ по п. 10, где указанный полипептид тяжелой цепи находится в комбинации с вариабельной областью легкой цепи, содержащей HVR-L1, HVR-L2 и HVR-L3, где:
 - (а) последовательность HVR-L1 представляет собой RASQX4X5X6TX7X8A (SEQ ID NO: 8);
 - (б) последовательность HVR-L2 представляет собой SASX9LX10S (SEQ ID NO: 9);
 - (в) последовательность HVR-L3 представляет собой QQX11X12X13X14PX15T (SEQ ID NO: 10);где, кроме того: X4 обозначает D или V; X5 обозначает V или I; X6 обозначает S или N; X7 обозначает A или F; X8 обозначает V или L; X9 обозначает F или T; X10 обозначает Y или A; X11 обозначает Y, G, F или S; X12 обозначает L, Y, F или W; X13 обозначает Y, N, A, T, G, F или I; X14 обозначает H, V, P, T или I; X15 обозначает A, W, R, P или T.
12. Способ по п. 10, где указанное антитело содержит последовательность вариабельной области тяжелой и легкой цепи, где:
 - (а) тяжелая цепь содержит HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3, которые обладают по меньшей мере 85%-ной идентичностью по всей длине последовательности с GFTFSDSWIH (SEQ ID NO: 15), AWISPYGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 16) и RHWPGGFDY (SEQ ID NO: 3) соответственно, и
 - (б) легкая цепь содержит HVR-L1, HVR-L2 и HVR-L3, которые обладают по меньшей мере 85%-ной идентичностью по всей длине последовательности с RASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 17), SASFLYS (SEQ ID NO: 18) и QQYLYHPAT (SEQ ID NO: 19) соответственно.
13. Способ по п. 1, где указанный рак представляет собой солидный рак,

предпочтительно рак молочной железы или рак желудка.

14. Способ по п. 1 где указанный модулятор пути передачи сигналов HER2/neu (ErbB2), указанное химиотерапевтическое средство и указанный ингибитор лиганда программированной клеточной гибели-1 (PD-L1) применяют в неоадьювантном режиме, или адьювантном режиме, или в метастатическом режиме.

15. Применение фармацевтической композиции, содержащей модулятор пути передачи сигналов HER2/neu (ErbB2) и ингибитор лиганда программированной клеточной гибели-1 (PD-L1) для лечения рака, если установлено, что указанный рак характеризуется низким уровнем экспрессии ER или ее отсутствием и характеризуется повышенным уровнем экспрессии лиганда программированной клеточной гибели-1 (PD-L1) по сравнению с контролем.

16. Применение по п. 15, где фармацевтическая композиция содержит дополнительно химиотерапевтическое средство.

17. Применение по п. 15, где указанный рак обладает пониженным уровнем экспрессии интерферона-гамма (IFN γ) по сравнению с контролем.

18. Применение по п. 15, где уровень экспрессии ER представляет собой ER(-).

19. Применение по п. 15, где указанный модулятор пути передачи сигналов HER2/neu (ErbB2) представляет собой ингибитор отщепления HER.

20. Применение по п. 19, где указанный ингибитор отщепления HER представляет собой антитело к HER.

21. Применение по п. 20, где указанное антитело к HER связывается с HER-рецептором, выбранным из группы, состоящей из EGFR, HER2 и HER3.

22. Применение по п. 21, где указанное антитело к HER2 представляет собой герцептин/трастузумаб.

23. Применение по п. 16, где указанное химиотерапевтическое средство представляет собой таксол или производное таксола, где указанное производное таксола предпочтительно представляет собой додетаксел.

24. Применение по п. 15, где указанный ингибитор лиганда программированной клеточной гибели-1 (PD-L1) представляет собой антитело, которое специфически связывается с PD-L1 (антитело к PD-L1).

25. Применение по п. 24, где указанное антитело содержит полипептид вариабельной области тяжелой цепи, содержащий последовательность HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3, в которой:

(а) последовательность HVR-H1 представляет собой GFTFSX1SWIH (SEQ ID NO: 1);

(б) последовательность HVR-H2 представляет собой AWIX2PYGGSX3YYADSVKG (SEQ ID NO: 2);

(в) последовательность HVR-H3 представляет собой RHWPGGFDY (SEQ ID NO: 3);

кроме того, в которой: X1 обозначает D или G; X2 обозначает S или L; X3 обозначает T или S.

26. Применение по п. 25, где указанный полипептид тяжелой цепи находится в комбинации с вариабельной областью легкой цепи, содержащей HVR-L1, HVR-L2 и HVR-L3, где:

(а) последовательность HVR-L1 представляет собой RASQX4X5X6TX7X8A (SEQ ID NO: 8);

(б) последовательность HVR-L2 представляет собой SASX9LX10S (SEQ ID NO: 9);

(в) последовательность HVR-L3 представляет собой QQX11X12X13X14PX15T (SEQ ID NO: 10);

где, кроме того: X4 обозначает D или V; X5 обозначает V или I; X6 обозначает S или N; X7 обозначает A или F; X8 обозначает V или L; X9 обозначает F или T; X10 обозначает Y или A; X11 обозначает Y, G, F или S; X12 обозначает L, Y, F или W; X13 обозначает Y, N, A, T, G, F или I; X14 обозначает H, V, P, T или I; X15 обозначает A, W, R, P или T.

27. Применение по п. 25, где указанное антителио содержит последовательность вариабельной области тяжелой цепи и легкой цепи, где:

тяжелая цепь содержит HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3, которые обладают по меньшей мере 85%-ной идентичностью по всей длине последовательности с GFTFSDSWIH (SEQ ID NO: 15), AWISPYGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 16) и RHWPGGFDY (SEQ ID NO: 3) соответственно, и

(б) легкая цепь содержит HVR-L1, HVR-L2 и HVR-L3, которые обладают по меньшей мере 85%-ной идентичностью по всей длине последовательности с RASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 17), SASFLYS (SEQ ID NO: 18) и QQYLYHPAT (SEQ ID NO: 19) соответственно.

28. Применение по п. 15, где указанный рак представляет собой солидный рак, предпочтительно рак молочной железы или рак желудка.

29. Применение по п. 15, где указанный модулятор пути передачи сигналов HER2/neu (ErbB2), указанное химиотерапевтическое средство и указанный ингибитор лиганда программированной клеточной гибели-1 (PD-L1) применяют в неоадьювантном режиме, или адьювантном режиме, или в метастатическом режиме.

RU 2015125638 A

RU 2015125638 A