РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2020 128 111** (13) **A**

(51) МПК
A61K 38/20 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: **2020128111, 21.02.2019**

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
21.02.2018 US 62/633,534

(43) Дата публикации заявки: **21.03.2022** Бюл. № **9**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **21.09.2020**

(86) Заявка PCT:
US 2019/019042 (21.02.2019)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2019/165140 (29.08.2019)

Адрес для переписки:
119019, Москва, Гоголевский бульвар, 11, Джермакян Рубен Валерьевич

(71) Заявитель(и):
ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):
КАЛО, Мэттью (US),
ЛУ, Тимоти, Тхэнь-Чиох (US),
СУКУМАРАН, Сиддхарт (US),
ВАН, Ехун (US),
ДЭЙ, Питер, Уилльям (US)

(54) ВЕДЕНИЕ БЕЛКОВ СЛИЯНИЯ IL-22 Fc ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения субъекта, страдающего воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК), включающий введение субъекту слитого белка IL-22 Fc в схеме применения, включающей по меньшей мере первый цикл дозирования, причем первый цикл дозирования включает от двух до десяти доз, и при этом в первом цикле дозирования субъекту вводят в общем от около 60 мкг/кг до около 900 мкг/кг слитого белка IL-22 Fc.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что дозы вводят субъекту каждую неделю (q1w), каждые две недели (q2w), каждые четыре недели (q4w) или каждые шесть недель (q6w).

3. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что в общей сложности субъекту в первом цикле дозирования вводят около 90 мкг/кг, около 180 мкг/кг, около 270 мкг/кг, около 360 мкг/кг или около 540 мкг/кг слитого белка IL-22 Fc.

4. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что продолжительность первого цикла дозирования составляет от около 5 недель до около 15 недель.

5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что продолжительность первого цикла дозирования составляет около 8 недель.

6. Способ по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что первый цикл дозирования включает первую дозу (C1D1), вторую дозу (C1D2) и третью дозу (C1D3) слитого белка IL-22 Fc.

RU 2020128111 A

RU 2020128111 A

7. Способ по п. 6, отличающийся тем, что первый цикл дозирования состоит из C1D1, C1D2 и C1D3.

8. Способ по п. 6 или 7, отличающийся тем, что каждая из C1D1, C1D2 и C1D3 находится в диапазоне от около 15 мкг/кг до около 90 мкг/кг.

9. Способ по п. 8, отличающийся тем, что каждая из C1D1, C1D2 и C1D3 составляет около 30 мкг/кг.

10. Способ по п. 8, отличающийся тем, что каждая из C1D1, C1D2 и C1D3 составляет около 60 мкг/кг.

11. Способ по п. 8, отличающийся тем, что каждая из C1D1, C1D2 и C1D3 составляет около 90 мкг/кг.

12. Способ по любому из пп. 6-11, отличающийся тем, что способ включает введение C1D1, C1D2 и C1D3 на или около на 1, 4 и 8 неделе в первом цикле дозирования соответственно.

13. Способ по любому из пп. 1-12, отличающийся тем, что схема применения дополнительно включает второй цикл дозирования.

14. Способ по п. 13, отличающийся тем, что продолжительность второго цикла дозирования составляет от около 10 недель до около 40 недель.

15. Способ по п. 13, отличающийся тем, что второй цикл дозирования продолжается неопределенный период времени или до клинической ремиссии.

16. Способ по п. 15, отличающийся тем, что второй цикл дозирования останавливают после клинической ремиссии, а затем возобновляют после рецидива ВЗК.

17. Способ по любому из пп. 13-16, отличающийся тем, что дозы второго цикла дозирования вводят субъекту каждую неделю (q1w), каждые две недели (q2w), каждые четыре недели (q4w), каждые шесть недель (q6w), каждые восемь недель (q8w), каждые десять недель (q10w) или каждые двенадцать недель (q12w).

18. Способ по п. 17, отличающийся тем, что дозы второго цикла дозирования вводят субъекту каждые восемь недель (q8w).

19. Способ по любому из пп. 13-18, отличающийся тем, что каждая доза второго цикла дозирования составляет от около 30 мкг/кг до около 90 мкг/кг.

20. Способ по п. 19, отличающийся тем, что каждая доза второго цикла дозирования составляет около 60 мкг/кг.

21. Способ по любому из пп. 13-20, отличающийся тем, что первую дозу второго цикла дозирования вводят субъекту в период от около 6 недель до около 10 недель после последней дозы первого цикла дозирования.

22. Способ по п. 21, отличающийся тем, что первую дозу второго цикла дозирования вводят субъекту в период от около 7 недель до около 9 недель после последней дозы первого цикла дозирования.

23. Способ по п. 22, отличающийся тем, что первую дозу второго цикла дозирования вводят субъекту в период около через 8 недель после последней дозы первого цикла дозирования.

24. Способ лечения субъекта с ВЗК, включающий схему применения, причем схема применения включает введение субъекту слитого белка IL-22 Fc каждые четыре недели (q4w) до тех пор, пока у субъекта не наступит клиническая ремиссия ВЗК.

25. Способ по п. 24, отличающийся тем, что каждая доза схемы применения составляет от около 15 мкг/кг до около 90 мкг/кг.

26. Способ по п. 25, отличающийся тем, что каждая доза схемы применения составляет около 60 мкг/кг.

27. Способ лечения субъекта, имеющего ВЗК, включающий введение субъекту слитого белка IL-22 Fc в схеме применения, включающей цикл дозирования продолжительностью около 8 недель, причем цикл дозирования включает первую дозу (C1D1), вторую дозу

RU 2020128111 A

RU 2020128111 A

(C1D2) и третью дозу (C1D3) слитого белка IL-22 Fc, при этом каждая из C1D1, C1D2 и C1D3 составляет около 30 мкг/кг, около 60 мкг/кг или около 90 мкг/кг, и при этом C1D1, C1D2 и C1D3 вводят субъекту на или около на 1, 4 и 8 неделе цикла дозирования соответственно.

28. Способ лечения субъекта, имеющего ВЗК, включающий введение субъекту слитого белка IL-22 Fc в схеме применения, включающей по меньшей мере первый цикл дозирования и второй цикл дозирования, причем:

(a) первый цикл дозирования имеет продолжительность около 8 недель и включает первую дозу (C1D1), вторую дозу (C1D2) и третью дозу (C1D3) слитого белка IL-22 Fc, при этом каждая из C1D1, C1D2 и C1D3 составляет около 30 мкг/кг, около 60 мкг/кг или около 90 мкг/кг, и при этом C1D1, C1D2 и C1D2 вводят субъекту на или около на 1, 4 и 8 неделе соответственно цикла дозирования; и

(b) второй цикл дозирования продолжается неопределенный период времени или до клинической ремиссии и включает введение субъекту около 60 мкг/кг слитого белка IL-22 Fc каждые 8 недель (q8w), при этом первую дозу второго цикла дозирования вводят субъекту через около 8 недель после последней дозы первого цикла дозирования.

29. Способ по любому из пп. 1-28, отличающийся тем, что (i) лечение ослабляет один или более симптомов ВЗК; и/или результаты лечения приводят к клинической ремиссии.

30. Способ по п. 29, отличающийся тем, что один или более симптомов ВЗК включают частоту стула, ректальное кровотечение или появление слизи.

31. Способ по п. 29, отличающийся тем, что клиническая ремиссия соответствует оценке по модифицированной шкале клиники Мейо (MCS) до 2 баллов включительно, оценке по подшкале ректального кровотечения Мейо 0 баллов и оценкам по другим подшкалам Мейо менее или около 1 балла включительно.

32. Способ по п. 29 или 31, отличающийся тем, что клиническая ремиссия представляет собой устойчивую ремиссию.

33. Способ по любому из пп. 1-32, отличающийся тем, что лечение приводит к (i) клиническому ответу; (ii) эндоскопическому заживлению; (iii) эндоскопической ремиссии; (iv) изменению по сравнению с исходным уровнем признаков и симптомов испражнения у субъекта по результатам оценки по шкале признаков и симптомов язвенного колита, сообщенных пациентами (UC-PRO/SS); (v) изменению по сравнению с исходными уровнями абдоминальных признаков и симптомов у субъекта по шкале UC-PRO/SS; (vi) изменению по сравнению с исходным уровнем в отношении качества жизни (КЖ) субъекта, сообщенном пациентами, согласно оценке по опроснику по воспалительным заболеваниям кишечника (ОВЗК); (vii) заживлению слизистой оболочки; (viii) изменению по сравнению с исходным уровнем эндоскопического индекса тяжести ЯК у субъекта; и/или (ix) гистологическому заживлению.

34. Способ по п. 33, отличающийся тем, что клинический ответ включает (i) уменьшение оценки по шкале mMCS у субъекта относительно оценки исходного уровня по mMCS, или (ii) уменьшение оценки по подшкале ректального кровотечения Мейо у субъекта по сравнению с оценкой по подшкале ректального кровотечения Мейо на исходном уровне, или оценка по подшкале ректального кровотечения Мейо равная 0 или 1.

35. Способ по любому из пп. 29-34, отличающийся тем, что улучшение одного или более симптомов ВЗК, клинической ремиссии и/или клинического ответа сохраняется по меньшей мере один месяц после окончания лечения.

36. Способ по п. 35, отличающийся тем, что улучшение симптомов, клинической ремиссии и/или клинического ответа сохраняется по меньшей мере три месяца после окончания лечения.

37. Способ по любому из пп. 1-36, отличающийся тем, что ВЗК представляет собой

RU 2020128111 A

RU 2020128111 A

язвенный колит (ЯК) или болезнь Крона.

38. Способ по п. 37, отличающийся тем, что ВЗК представляет собой ЯК.

39. Способ по п. 38, отличающийся тем, что ЯК является умеренным или тяжелым ЯК.

40. Способ по п. 37, отличающийся тем, что ВЗК представляет собой болезнь Крона.

41. Способ по любому из пп. 1-40, отличающийся тем, что у субъекта был недостаточный ответ, потеря ответа или непереносимость предшествующего лечения иммунодепрессантом.

42. Способ лечения или профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) у субъекта, включающий введение субъекту слитого белка IL-22 Fc в схеме применения, включающей цикл дозирования, причем цикл дозирования включает от двух до десяти доз, и при этом в цикле дозирования субъекту вводят в общем от около 60 мкг/кг до около 900 мкг/кг слитого белка IL-22 Fc.

43. Способ по п. 42, отличающийся тем, что дозы вводят субъекту каждую неделю (q1w), каждые две недели (q2w), каждые четыре недели (q4w) или каждые шесть недель (q6w).

44. Способ по пп. 42-43, отличающийся тем, что дозы вводят субъекту каждые две недели (q2w).

45. Способ по любому из пп. 42-44, отличающийся тем, что первую дозу цикла дозирования вводят субъекту за около 3 (± 2) дня до аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (allo-HSCT).

46. Способ по п. 45, отличающийся тем, что вторую дозу вводят на или около на 11 день после allo-HSCT.

47. Способ по любому из пп. 42-46, отличающийся тем, что субъекту в цикле дозирования вводят в общей сложности около 480 мкг/кг слитого белка IL-22 Fc.

48. Способ по любому из пп. 42-47, отличающийся тем, что цикл дозирования включает первую дозу (C1D1), вторую дозу (C1D2), третью дозу (C1D3), четвертую дозу (C1D4), пятую дозу (C1D5), шестую дозу (C1D6), седьмую дозу (C1D7) и восьмую дозу (C1D8) слитого белка IL-22 Fc.

49. Способ по п. 48, отличающийся тем, что цикл дозирования состоит из первой дозы (C1D1), второй дозы (C1D2), третьей дозы (C1D3), четвертой дозы (C1D4), пятой дозы (C1D5), шестой дозы (C1D6), седьмой дозы (C1D7) и восьмой дозы (C1D8) слитого белка IL-22 Fc.

50. Способ по пп. 48 или 49, отличающийся тем, что каждая из C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5, C1D6, C1D7 и C1D8 составляет от около 15 мкг/кг до около 90 мкг/кг.

51. Способ по любому из пп. 48-50, отличающийся тем, что каждая из C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5, C1D6, C1D7 и C1D8 составляет около 60 мкг/кг.

52. Способ по любому из пп. 42-51, отличающийся тем, что продолжительность первого цикла дозирования составляет от около 2 недель до около 20 недель.

53. Способ по п. 52, отличающийся тем, что продолжительность цикла дозирования составляет около 96 недель.

54. Способ лечения субъекта с РТПХ, включающий схему применения, причем схема применения включает введение субъекту слитого белка IL-22 Fc каждые две недели (q2w) до тех пор, пока у субъекта не наступит клиническая ремиссия РТПХ.

55. Способ по любому из пп. 42-54, отличающийся тем, что РТПХ представляет собой хроническую РТПХ или острую РТПХ.

56. Способ по п. 55, отличающийся тем, что РТПХ представляет собой острую РТПХ.

57. Способ по любому из пп. 42-53, 55 или 56, отличающийся тем, что способ представляет собой способ предотвращения РТПХ.

58. Способ предотвращения острой РТПХ у субъекта, включающий введение субъекту

RU 2020128111 A

RU 2020128111 A

слитого белка IL-22 Fc в схеме применения, включающей цикл дозирования продолжительностью около 96 дней, причем цикл дозирования включает первую дозу (C1D1), вторую дозу (C1D2), третью дозу (C1D3), четвертую дозу (C1D4), пятую дозу (C1D5), шестую дозу (C1D6), седьмую дозу (C1D7) и восьмую дозу (C1D8) слитого белка IL-22 Fc, при этом каждая из C1D1, C1D2, C1D3, C1D4, C1D5, C1D6, C1D7 и C1D8 составляет около 60 мкг/кг, при этом C1D1 вводят субъекту около за 3 (± 2) дня до allo-HSCT, C1D2 вводят около через одиннадцать дней после allo-HSCT, и C1D3, C1D4, C1D5, C1D6, C1D7 и C1D8 вводят субъекту каждые две недели (q2w) после введения C1D2.

59. Способ по любому из пп. 42-58, отличающийся тем, что РТПХ представляет собой РТПХ кишечника.

60. Способ по любому из пп. 42-59, отличающийся тем, что способ предотвращает острую РТПХ II-IV степени.

61. Способ по п. 60, отличающийся тем, что способ предотвращает острую РТПХ II-IV степени на 100-й день после allo-HSCT.

62. Способ по п. 60 или 61, отличающийся тем, что острую РТПХ II-IV степени оценивают с помощью определения стадии РТПХ органа-мишени по алгоритму MAGIC.

63. Способ по любому из пп. 42-62, отличающийся тем, что способ снижает частоту возникновения острой РТПХ кожи, кишечника и печени стадии 1, стадии 2, стадии 3 или стадии 4.

64. Способ по п. 63, отличающийся тем, что частота возникновения острой РТПХ кожи, кишечника и печени стадии 1, стадии 2, стадии 3 или стадии 4 оценивают с помощью определения стадии РТПХ органа-мишени по алгоритму MAGIC.

65. Способ по любому из пп. 42-64, отличающийся тем, что способ снижает частоту возникновения острой РТПХ I, II, III или IV степени.

66. Способ по п. 65, отличающийся тем, что частоту возникновения острой РТПХ I, II, III или IV степени оценивают с помощью определения стадии РТПХ органа-мишени по алгоритму MAGIC.

67. Способ по любому из пп. 42-66, отличающийся тем, что способ (i) улучшает выживаемость без острой РТПХ желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у субъекта; (ii) улучшает общую выживаемость субъекта; (iii) улучшает показатель безрецидивной выживаемости субъекта и/или (iv) снижает частоту возникновения хронической РТПХ у субъекта.

68. Способ по любому из пп. 1-67, отличающийся тем, что слитый белок IL-22 Fc содержит полипептид IL-22, связанный с областью Fc линкером.

69. Способ по п. 68, отличающийся тем, что полипептид IL-22 гликозилирован и/или область Fc не гликозилирована.

70. Способ по п. 69, отличающийся тем, что: (i) аминокислотный остаток в положении 297, области Fc согласно индексу EU представляет собой Gly или Ala; и/или (ii) аминокислотный остаток в положении 299 области Fc согласно индексу EU представляет собой Ala, Gly или Val.

71. Способ по любому ил пп. 68-70, отличающийся тем, что область Fc содержит CH2 и CH3 домены IgG1 или IgG4.

72. Способ по п. 71, отличающийся тем, что область Fc содержит CH2 и CH3 домены IgG4.

73. Способ по любому из пп. 1-72, отличающийся тем, что слитый белок IL-22 Fc содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8.

74. Способ по любому из пп. 1-73, отличающийся тем, что слитый белок IL-22 Fc содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:10 или SEQ ID NO:16.

RU 2020128111 A

RU 2020128111 A

75. Способ по п. 74, отличающийся тем, что слитый белок IL-22 Fc содержит или состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8.

76. Способ по любому из пп. 1-75, отличающийся тем, что слитый белок IL-22 Fc представляет собой димерный слитый белок IL-22 Fc.

77. Способ по любому из пп. 1-75, отличающийся тем, что слитый белок IL-22 Fc представляет собой мономерный слитый белок IL-22 Fc.

78. Способ по любому из пп. 68-77, отличающийся тем, что полипептид IL-22 представляет собой полипептид IL-22 человека.

79. Способ по п. 78, отличающийся тем, что полипептид IL-22 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4.

80. Способ по любому из пп. 68-79, отличающийся тем, что линкер содержит или состоит из аминокислотной последовательности RVESKYGPP (SEQ ID NO:44).

81. Способ по любому из пп. 1-80, отличающийся тем, что слитый белок IL-22 Fc связывается с рецептором IL-22.

82. Способ по п. 81, отличающийся тем, что рецептор IL-22 является рецептором IL-22 человека.

83. Способ по любому из пп. 68-82, отличающийся тем, что слитый белок IL-22 Fc вводят субъекту в фармацевтической композиции.

84. Способ по п. 83, отличающийся тем, что фармацевтическая композиция имеет среднее содержание сиаловой кислоты в диапазоне от 8 до 12 моль сиаловой кислоты на моль слитого белка IL-22 Fc.

85. Способ по п. 84, отличающийся тем, что фармацевтическая композиция имеет среднее содержание сиаловой кислоты в диапазоне от 8 до 9 моль сиаловой кислоты на моль слитого белка IL-22 Fc.

86. Способ по любому из пп. 1-85, отличающийся тем, что слитый белок IL-22 Fc вводят субъекту в виде монотерапии.

87. Способ по любому из пп. 1-85, отличающийся тем, что слитый белок IL-22 Fc вводят субъекту в виде комбинированной терапии.

88. Способ по п. 87, отличающийся тем, что слитый белок IL-22 Fc вводят субъекту одновременно с дополнительным терапевтическим агентом.

89. Способ по п. 87, отличающийся тем, что слитый белок IL-22 Fc вводят субъекту до введения дополнительного терапевтического агента.

90. Способ по любому из пп. 87-89, отличающийся тем, что слитый белок IL-22 Fc вводят в комбинации с дополнительной терапией ВЗК, выбранной из аминосалицилата, иммуномодулирующего агента, антагониста фактора некроза опухоли (TNF), антиинтегринового агента, антагониста молекулы адгезии типа адрессина клеток слизистой оболочки (MAdCAM), антагониста IL-23, антагониста IL-12, антагониста IL-12/IL-23, антибиотика или кортикостероида.

91. Способ по любому из пп. 87-89, отличающийся тем, что слитый белок IL-22 Fc вводят в комбинации с дополнительной терапией РТПХ, выбранной из иммуносупрессивного агента, химиотерапевтического агента, антагониста TNF, стероида, светолечения, гидроксихлорохина, антифиброзного агента, моноклонального антитела или их комбинации.

92. Способ по п. 91, отличающийся тем, что дополнительная терапия РТПХ представляет собой иммунодепрессант.

93. Способ по п. 92, отличающийся тем, что иммунодепрессант представляет собой циклоспорин или такролимус.

94. Способ по любому из пп. 91-93, отличающийся тем, что дополнительная терапия РТПХ является стандартом лечения при профилактике острой РТПХ.

95. Способ по любому из пп. 1-94, отличающийся тем, что введение осуществляется

RU 2020128111 A

RU 2020128111 A

посредством внутривенной инфузии.

96. Способ по любому из пп. 1-94, отличающийся тем, что введение осуществляется путем подкожного введения.

97. Набор, содержащий слитый белок IL-22 Fc и инструкцию по введению слитого белка IL-22 Fc субъекту, страдающему ВЗК, в соответствии со способом по любому из пп. 1-41, 68-90, 95 и 96.

98. Набор, содержащий слитый белок IL-22 Fc и инструкцию по введению слитого белка IL-22 Fc субъекту, страдающему или подверженному риску РТПХ, в соответствии со способом по любому из пп. 42-89 и 91-96.

99. Слитый белок IL-22 Fc для применения в способе лечения субъекта, имеющего ВЗК, причем слитый белок IL-22 Fc предназначен для введения субъекту в схеме применения, включающей цикл дозирования, причем цикл дозирования включает от двух до десяти доз, и при этом в цикле дозирования субъекту вводят в общем от около 60 мкг/кг до около 900 мкг/кг слитого белка IL-22 Fc.

100. Слитый белок IL-22 Fc для применения в способе лечения субъекта, имеющего ВЗК, причем слитый белок IL-22 Fc предназначен для введения субъекту в режиме дозирования, при этом слитый белок IL-22 Fc вводят субъекту каждые четыре недели (q4w) до тех пор, пока у пациента не наступит клиническая ремиссия ВЗК.

101. Слитый белок IL-22 Fc для применения в способе лечения или профилактики у субъекта, имеющего РТПХ, причем слитый белок IL-22 Fc предназначен для введения субъекту в схеме применения, включающей цикл дозирования, причем цикл дозирования включает от двух до десять доз, и при этом в цикле дозирования субъекту вводят в общем от около 60 мкг/кг до около 900 мкг/кг слитого белка IL-22 Fc.

102. Слитый белок IL-22 Fc для применения в способе лечения субъекта, имеющего РТПХ, причем слитый белок IL-22 Fc предназначен для введения субъекту в режиме дозирования, при этом слитый белок IL-22 Fc вводят субъекту каждые две недели (q2w) до тех пор, пока у пациента не наступит клиническая ремиссия РТПХ.

RU 2020128111 A

RU 2020128111 A