

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2014146594, 18.04.2013

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
20.04.2012 US 61/636,062

(43) Дата публикации заявки: 10.06.2016 Бюл. № 16

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 20.11.2014(86) Заявка РСТ:
US 2013/037068 (18.04.2013)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2013/158821 (24.10.2013)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городиский и
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

НОВАРТИС АГ (СН)

(72) Автор(ы):

**БЕК Штефан (СН),
БРАХАТ Арндт (СН),
ХЮБЕР Вольфганг (СН),
ЛИ Яли (US),
ВАН Ин (US),
ЕЛЕНСКИЙ Роман (US)**(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
АНТАГОНИСТОВ IL-17

(57) Формула изобретения

1. Способ селективного лечения пациента, имеющего анкилозирующий спондилит (AS), включающий в себя селективное введение терапевтически эффективного количества антагониста IL-17 пациенту на основании того, что указанный пациент:

а) имеет по меньшей мере один аллель отвечающего на лечение AS, выбранный из отвечающего аллеля в rs2201841 или отвечающего аллеля в rs11209032; или

б) не имеет по меньшей мере один аллель не отвечающего на лечение AS, выбранный из не отвечающего аллеля в rs30187 или не отвечающего аллеля в rs27434.

2. Способ селективного лечения пациента, имеющего AS, с использованием антагониста IL-17, включающий в себя:

а) отбор пациента для лечения антагонистом IL-17 на основании того, что пациент:

(i) имеет по меньшей мере один аллель отвечающего на лечение AS, выбранный из отвечающего аллеля в rs2201841 или отвечающего аллеля в rs11209032; или

(ii) не имеет по меньшей мере один аллель не отвечающего на лечение AS, выбранный из не отвечающего аллеля в rs30187 или не отвечающего аллеля в rs27434; и

б) после этого введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста IL-17.

3. Способ по п. 2, дополнительно включающий в себя анализ биологического образца от пациента на присутствие или отсутствие по меньшей мере одного аллеля отвечающего

на лечение AS или по меньшей мере одного аллеля не отвечающего на лечение AS, причем стадию анализа проводят до стадии отбора (а).

4. Способ по п. 3, в котором аллель не отвечающего на лечение AS или аллель отвечающего на лечение AS детектируют путем анализа биологического образца на геномную последовательность аллеля не отвечающего на лечение AS или аллеля отвечающего на лечение AS, нуклеотидный продукт аллеля не отвечающего на лечение AS или аллеля отвечающего на лечение AS, полипептидный продукт аллеля не отвечающего на лечение AS или

аллеля отвечающего на лечение AS или эквивалентный генетический маркер аллеля не отвечающего на лечение AS или аллеля отвечающего на лечение AS.

5. Способ по любому одному из пп. 3 или 4, в котором

а) биологический образец анализируют на присутствие или отсутствие не отвечающего аллеля в rs30187;

б) биологический образец анализируют на присутствие или отсутствие не отвечающего аллеля в rs27434;

с) биологический образец анализируют на присутствие или отсутствие отвечающего аллеля в rs2201841; или

д) биологический образец анализируют на присутствие или отсутствие отвечающего аллеля в rs11209032.

6. Способ по любому одному из пп. 3 или 4, в котором присутствие или отсутствие по меньшей мере одного аллеля не отвечающего на лечение AS или по меньшей мере одного аллеля отвечающего на лечение AS детектируют с помощью методики, выбранной из группы, состоящей из Нозерн-блот-анализа, полимеразной цепной реакции (ПЦР), обратной транскрипции с полимеразной цепной реакцией (RT-PCR), анализов на основе методики TaqMan, прямого секвенирования, динамической аллель-специфической гибридизации, олигонуклеотидных SNP-чипов высокой плотности, методов анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (RFLP), методов анализа удлинения праймера, методов анализа лигирования олигонуклеотидных зондов, анализа одноцепочечного конформационного полиморфизма, гель-электрофореза в градиенте температур (TGGE), денатурирующей высокоэффективной жидкостной хроматографии, анализа плавления с высоким разрешением, методов анализа на основе связывания белками несовпадений в парах ДНК, SNPLex®, капиллярного электрофореза, Саузерн-блота, иммунологических методов анализа, иммуногистохимии, ELISA, проточной цитометрии, ВЭЖХ и масс-спектрометрии.

7. Способ прогнозирования вероятности того, что пациент, имеющий AS, будет отвечать на лечение антагонистом IL-17, включающий в себя обнаружение:

а) присутствия по меньшей мере одного аллеля не отвечающего на лечение AS, выбранного из не отвечающего аллеля в rs30187 или не отвечающего аллеля в rs27434; или

б) присутствия по меньшей мере одного аллеля отвечающего на лечение AS, выбранного из отвечающего аллеля в rs2201841 или отвечающего аллеля в rs11209032, в биологическом образце от пациента, причем присутствие по меньшей мере одного аллеля не отвечающего на лечение AS свидетельствует о сниженной вероятности того, что пациент будет отвечать на лечение антагонистом IL-17, а присутствие по меньшей мере одного аллеля отвечающего на лечение AS свидетельствует о повышенной вероятности того, что пациент будет отвечать на лечение антагонистом IL-17.

8. Способ получения передаваемой формы информации для прогнозирования ответа пациента, имеющего AS, на лечение антагонистом IL-17, включающий в себя:

а) определение сниженной вероятности того, что пациент будет отвечать на лечение антагонистом IL-17 на основании присутствия по меньшей мере одного аллеля не

отвечающего на лечение AS в биологическом образце от пациента, причем по меньшей мере один аллель не отвечающего на лечение AS выбран из неответающего аллеля в rs30187 и неответающего аллеля в rs27434; определение повышенной вероятности того, что пациент будет отвечать на лечение антагонистом IL-17 на основании присутствия по меньшей мере одного аллеля отвечающего на лечение AS в биологическом образце от пациента, причем по меньшей мере один аллель отвечающего на лечение AS выбран из отвечающего аллеля в rs2201841 и отвечающего аллеля в rs11209032; и

б) запись результата стадии определения на материальный или нематериальный носитель для использования в передаче.

9. Способ селективного лечения пациента, имеющего AS, включающий в себя селективное введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста IL-17 на основании того, что указанный пациент имеет сниженный уровень экспрессии ERAP1, белка ERAP1 или активности ERAP1 относительно контроля.

10. Способ селективного лечения пациента, имеющего AS, антагонистом IL-17, включающий в себя:

а) отбор пациента для лечения антагонистом IL-17 на основании того, что пациент имеет сниженный уровень экспрессии ERAP1, белка ERAP1 или активности ERAP1 относительно контроля; и

б) после этого введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста IL-17.

11. Способ по п. 10, дополнительно включающий в себя анализ биологического образца от пациента на уровень экспрессии ERAP1, уровень белка ERAP1 или уровень активности ERAP1, причем стадию анализа проводят до стадии отбора (а).

12. Способ по п. 11, в котором уровень экспрессии ERAP1, уровень белка ERAP1 или уровень активности ERAP1 измеряют путем анализа биологического образца от пациента на полиморфизм ERAP1, который приводит к снижению уровня экспрессии ERAP1, снижению уровня белка ERAP1 и/или снижению уровня активности ERAP1 относительно контроля.

13. Способ прогнозирования вероятности того, что пациент, имеющий AS, будет отвечать на лечение антагонистом IL-17, включающий в себя обнаружение уровня экспрессии ERAP1, уровня белка ERAP1 или уровня активности ERAP1 в биологическом образце от пациента, причем пониженный уровень экспрессии ERAP1, пониженный уровень белка ERAP1 или пониженный уровень активности ERAP1 относительно контроля указывает на повышенную вероятность того, что пациент будет отвечать на лечение антагонистом IL-17.

14. Способ получения передаваемой формы информации для прогнозирования ответа пациента, имеющего AS, на лечение антагонистом IL-17, включающий в себя:

а) определение повышенной вероятности того, что пациент будет отвечать на лечение антагонистом IL-17 на основании сниженного уровня экспрессии ERAP1, сниженного уровня белка ERAP1 или сниженного уровня активности ERAP1 в биологическом образце от пациента относительно контроля; и

б) запись результата стадии определения на материальный или нематериальный носитель для использования в передаче.

15. Способ селективного лечения пациента, имеющего AS, включающий в себя селективное введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста IL-17 на основании того, что

указанный пациент имеет исследуемый уровень по меньшей мере одного белка отвечающего на лечение AS, выбранного из группы, состоящей из S100A8, S100A9 и S100A8+S100A9, выше контрольного уровня по меньшей мере одного белка отвечающего на лечение AS.

16. Способ селективного лечения пациента, имеющего AS, антагонистом IL-17, включающий в себя:

а) отбор пациента для лечения антагонистом IL-17 на основании того, что указанный пациент имеет исследуемый уровень по меньшей мере одного белка отвечающего на лечение AS, выбранного из группы, состоящей из S100A8, S100A9 и S100A8+S100A9, выше контрольного уровня по меньшей мере одного белка отвечающего на лечение AS; и

б) после этого введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста IL-17.

17. Способ по п. 16, дополнительно включающий в себя анализ биологического образца от пациента на исследуемый уровень по меньшей мере одного белка отвечающего на лечение AS, выбранного из группы, состоящей из S100A8, S100A9 и S100A8+S100A9, причем стадию анализа проводят до стадии отбора (а).

18. Способ по п. 17, в котором исследуемый уровень белка отвечающего на лечение AS определяют с помощью метода, выбранного из группы, состоящей из иммунологических методов анализа, иммуногистохимии, ELISA, Вестерн-блоттинга, ВЭЖХ и масс-спектрометрии.

19. Способ по любому одному из пп. 16-18, в котором контрольный уровень получают из заранее определенного эталонного стандарта или контрольного биологического образца от не отвечающего на IL-17 индивидуума.

20. Способ по любому одному из пп. 16-18, в котором исследуемый уровень получают из анализа уровня полипептидного продукта по меньшей мере одного белка риска AS.

21. Способ прогнозирования вероятности того, что пациент, имеющий AS, будет отвечать на лечение антагонистом IL-17, включающий в себя обнаружение исследуемого уровня по меньшей мере одного белка отвечающего на лечение AS, выбранного из группы, состоящей из S100A8, S100A9 и S100A8+S100A9, в

биологическом образце от пациента, причем пациент имеет повышенную вероятность ответа на лечение антагонистом IL-17, если исследуемый уровень выше контрольного уровня по меньшей мере одного белка отвечающего на лечение AS, и пациент имеет сниженную вероятность ответа на лечение антагонистом IL-17, если исследуемый уровень меньше контрольного уровня.

22. Способ получения передаваемой формы информации для прогнозирования ответа пациента, имеющего AS, на лечение антагонистом IL-17, включающий в себя:

а) определение повышенной вероятности того, что пациент будет отвечать на лечение антагонистом IL-17 на основании повышенного уровня S100A8, S100A9 или S100A8+S100A9 в биологическом образце от пациента относительно контроля; и

б) запись результата стадии определения на материальный или нематериальный носитель для использования в передаче.

23. Способ по любому одному из пп. 3-4, 7-8, 11-14, 17-18 или 21-22, в котором пациент ранее не получал лечение против AS, не получал лечения антагонистами TNF-альфа, дает неполный ответ на антагонисты TNF-альфа или не отвечает на антагонисты TNF-альфа.

24. Способ по любому одному из пп. 3-4, 7-8, 11-14, 17-18 или 21-22, в котором биологический образец выбран из группы, состоящей из синовиальной жидкости, крови, сыворотки, кала, плазмы, мочи, слез, клеток волосяной луковицы, слюны, спинномозговой жидкости, образца лейкоцитов и образца ткани.

25. Способ по любому одному из пп. 1-4, 9-12 или 15-18, в котором стадия введения включает в себя либо:

и) внутривенное введение пациенту трех доз примерно по 10 мг/кг антагониста IL-17 через неделю, и после этого подкожное введение пациенту примерно 75-300 мг

антагониста IL-17, ежемесячно, начиная через один месяц от введения третьей внутривенной дозы; или

ii) подкожное введение пациенту пяти доз примерно по 75-300 мг антагониста IL-17 еженедельно, и после этого подкожное введение пациенту примерно 75-300 мг антагониста IL-17, ежемесячно, начиная через один месяц от введения пятой подкожной дозы.

26. Способ по любому одному из пп. 1-4, 9-12 или 15-18, в котором стадия введения включает в себя либо:

i) внутривенное введение пациенту примерно по 10 мг/кг антагониста IL-17 на 0-й, 2-й и 4-й неделе, и после этого подкожное введение пациенту примерно 75-300 мг антагониста IL-17, ежемесячно, начиная с 8-й недели; или

ii) подкожное введение пациенту примерно по 75-300 мг антагониста IL-17 на 0-й, 1-й, 2-й, 3-й и 4-й неделе, и после этого подкожное введение пациенту примерно 75-300 мг антагониста IL-17, ежемесячно, начиная с 8-й недели.

27. Способ по любому одному из пп. 1-4, 7-8, 11-14, 17-18 или 21-22, в котором антагонист IL-17 выбран из группы, состоящей из:

а) антитела к IL-17, которое связывается с эпитопом IL-17, содержащим Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129;

б) антитела к IL-17, которое связывается с эпитопом IL-17, содержащим Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80;

с) антитела к IL-17, которое связывается с эпитопом гомодимера IL-17, имеющим две зрелые цепи белка IL-17, причем указанный эпитоп содержит Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129 на одной цепи и Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80 на другой цепи;

д) антитела к IL-17, которое связывается с эпитопом гомодимера IL-17, имеющим две зрелые цепи белка IL-17, причем указанный эпитоп содержит Leu74, Tyr85, His86, Met87, Asn88, Val124, Thr125, Pro126, Ile127, Val128, His129 на одной цепи и Tyr43, Tyr44, Arg46, Ala79, Asp80 на другой цепи, причем молекула, связывающая IL-17, имеет K_D примерно 100-200 пМ, и молекула, связывающая IL-17, имеет время полужизни *in vivo* от примерно 23 до примерно 35 дней; и

е) антитела к IL-17, содержащего:

i) вариабельный домен тяжелой цепи (V_H) иммуноглобулина, содержащий аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO:8;

ii) вариабельный домен легкой цепи (V_L) иммуноглобулина,

содержащий аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO:10;

iii) V_H -домен иммуноглобулина, содержащий аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO:8, и V_L -домен иммуноглобулина, содержащий аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO:10;

iv) V_H -домен иммуноглобулина, содержащий гипервариабельные области, приведенные в SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:3;

v) V_L -домен иммуноглобулина, содержащий гипервариабельные области, приведенные в SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6;

vi) V_H -домен иммуноглобулина, содержащий гипервариабельные области, приведенные в SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12 и SEQ ID NO:13;

vii) V_H -домен иммуноглобулина, содержащий гипервариабельные области, приведенные в SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:3, и V_L -домен иммуноглобулина, содержащий гипервариабельные области, приведенные в SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6; и

viii) V_H -домен иммуноглобулина, содержащий гипервариабельные области, приведенные в SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12 и SEQ ID NO:13, и V_L -домен иммуноглобулина, содержащий гипервариабельные области, приведенные в SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6.

28. Способ по п. 27, в котором антагонистом IL-17 является секукинумаб.

RU 2014146594 A

RU 2014146594 A