

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

(21)(22) Заявка: 2016107426, 02.08.2014

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

02.08.2013 NL 2011262;

04.03.2014 NL 2012361

(43) Дата публикации заявки: 07.09.2017 Бюл. № 25

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 02.03.2016

(86) Заявка РСТ:

NL 2014/050543 (02.08.2014)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2015/016718 (05.02.2015)

Адрес для переписки:

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

(71) Заявитель(и):

**АДУРО БАЙОТЕК ХОЛДИНГС, ЮРОУП
Б.В. (NL)**

(72) Автор(ы):

**ВАН-ЭНЕННАМ Ханс (NL),
ВАН-ЭЛСАС Андреа (NL)**(54) **КОМБИНИРОВАНИЕ АГОНИСТОВ CD27 И ИНГИБИРОВАНИЕ ИММУННЫХ
КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ ИММУНИТЕТА**

(57) Формула изобретения

1. Применение агонистического антитела против CD27 человека, например hCD27.15 или 1F5, или аналога агонистического антитела против CD27 для лечения состояния, улучшаемого путем стимуляции иммунного ответа, в частности стимуляции антигенспецифичных Т-лимфоцитов, причем при указанном лечении применяется по меньшей мере один ингибитор белка иммунной контрольной точки.

2. Применение по п. 1, где по меньшей мере один ингибитор белка иммунной контрольной точки выбран из ингибиторов CTLA-4, PD1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, BTLA, V7H3, V7H4, TIM3 или KIR.

3. Применение по пп. 1 или 2, где состояние, улучшаемое стимуляцией иммунитета, в частности стимуляцией антигенспецифичных Т-лимфоцитов, выбрано из инфекционных заболеваний, например бактериальных, грибковых, вирусных и паразитарных инфекционных заболеваний, иммунизацией против патогена, например, патогена, выбранного из бактерий, грибов, вирусов или паразитов, вакцинацией против токсинов или аутоантигенов, включая антигены, экспрессируемые на доброкачественных или злокачественных опухолях, например раковых, или состояний, связанных с неконтролируемой пролиферацией клеток, например раковых.

4. Применение по пп. 1 или 2, где применение представляет собой вакцинацию.

5. Применение по меньшей мере одного ингибитора белка иммунной контрольной

точки для лечения состояния, улучшаемого стимуляцией иммунного ответа, в частности стимуляцией антигенспецифичных Т-лимфоцитов, где в указанном лечении применяют агонистическое антитело против CD27 человека, например, hCD27.15 или 1F5, или аналог агонистического антитела против CD27.

6. Применение по п. 5, где по меньшей мере один ингибитор белка иммунной контрольной точки выбран из ингибиторов CTLA-4, PD1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, BTLA, B7H3, B7H4, TIM3 или KIR.

7. Применение по пп. 5 или 6, причем состояние, улучшаемое стимуляцией иммунитета, выбрано из инфекционных заболеваний, например бактериальных, грибковых, вирусных и паразитарных инфекционных заболеваний, иммунизацией против патогена, например патогена, выбранного из бактерий, грибов, вирусов или паразитов, или вакцинацией против токсинов или аутоантигенов, включая антигены, экспрессированные на доброкачественных или злокачественных опухолях, например, раковых, или состояний, связанных с неконтролируемой пролиферацией клеток, например раковых.

8. Применение по пп. 5 или 6, где применение представляет собой вакцинацию.

9. Применение комбинации агонистического антитела против CD27 человека, например hCD27.15 или 1F5 или аналога агонистического антитела против CD27, вместе с по меньшей мере одним ингибитором белка иммунных контрольных точек для лечения состояния, облегчаемого стимуляцией иммунного ответа, в частности стимуляцией антигенспецифичных Т-лимфоцитов.

10. Применение по п. 9, где по меньшей мере один ингибитор белка иммунной контрольной точки выбран из ингибиторов CTLA-4, PD1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, BTLA, B7H3, B7H4, TIM3 или KIR.

11. Применение комбинации по п. 9 или 10, причем состояние, улучшаемое стимуляцией иммунитета, выбрано из инфекционных заболеваний, например бактериальных, грибковых, вирусных и паразитарных инфекционных заболеваний, иммунизацией против патогена, например патогена, выбранного из бактерий, грибов, вирусов или паразитов, или вакцинацией против токсинов или аутоантигенов, включая антигены, экспрессированные на доброкачественных или злокачественных опухолях, например, раковых, или состояний, связанных с неконтролируемой пролиферацией клеток, например раковых.

12. Применение по п.п. 9 или 10, где применение представляет собой вакцинацию.

13. Способ лечения состояния, улучшаемого стимуляцией иммунного ответа, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком введении, терапевтически эффективного количества агонистического антитела против CD27 человека и дополнительно ингибитора белка иммунной контрольной точки.

14. Способ по п. 13, в котором указанное агонистическое антитело против CD27 человека выбрано из группы, состоящей из агонистического антитела против CD27 человека, включающего аминокислотные последовательности CDR SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5, 6 или вариант последовательности; гуманизированного аналога антитела hCD27.15; аналога агонистического антитела против CD27-hCD27.15, который связывается с тем же эпитопом, что и hCD27.15; антитела 1F5; агонистического антитела против CD27 человека, которое не требует перекрестного сшивания; и антитела hCD27.15.

15. Способ по п. 13, в котором указанный дополнительный ингибитор белка иммунной контрольной точки выбран из группы, состоящей из анти-CTLA-4 антитела, анти-PD1 антитела, анти-PD-L1 антитела, анти-PD-L2 антитела, анти-LAG-3 антитела, анти-BTLA антитела, анти-B7H3 антитела, анти-B7H4 антитела, анти-TIM3 антитела и анти-KIR антитела.

16. Способ по любому из пп. 13-15, в котором указанный дополнительный ингибитор белка иммунной контрольной точки является анти-PD1 антителом.

17. Способ по п. 16, в котором указанное анти-PD-1 антитело является пембролизумабом.

18. Способ по п. 16, в котором указанное анти-PD-1 антитело является ниволумабом.

19. Способ по любому из пп. 13-15, в котором указанный дополнительный ингибитор белка иммунной контрольной точки является анти-LAG3 антителом.

20. Способ по п. 19, в котором указанное анти-LAG3 антитело включает аминокислотные последовательности тяжелой цепи и легкой цепи SEQ ID NO: 23 и SEQ ID NO: 24 соответственно.

21. Способ по любому из пп. 13-15, в котором субъект, нуждающийся в лечении, болен раком.

22. Способ по любому из пп. 13-15, в котором у субъекта, нуждающегося в лечении, имеется инфекционное заболевание (например, бактериальное, грибковое, вирусное или паразитарное инфекционное заболевание).

23. Вакцина, включающая агонистическое антитело против CD27 человека или аналог агонистического антитела против CD27, и дополнительно включающая по меньшей мере один ингибитор белка иммунной контрольной точки.

24. Вакцина по п. 23, в которой указанный дополнительный ингибитор белка иммунной контрольной точки выбран из группы, состоящей из анти-CTLA-4 антитела, анти-PD1 антитела, анти-PD-L1 антитела, анти-PD-L2 антитела, анти-LAG-3 антитела, анти-BTLA антитела, анти-B7H3 антитела, анти-B7H4 антитела, анти-TIM3 антитела и анти-KIR антитела.

25. Вакцина по п. 23 или 24, в которой указанный дополнительный ингибитор белка иммунной контрольной точки является анти-PD1 антителом.

26. Вакцина по п. 25, причем указанное анти-PD-1 антитело является пембролизумабом.

27. Вакцина по п. 25, причем указанное анти-PD-1 антитело является ниволумабом.

28. Вакцина по п. 23 или 24, в которой указанный дополнительный ингибитор белка иммунной контрольной точки является анти-LAG3 антителом.

29. Вакцина по п. 28, причем указанное анти-LAG3 антитело включает аминокислотные последовательности тяжелой цепи и легкой цепи SEQ ID NO: 23 и SEQ ID NO: 24 соответственно.