

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

(21)(22) Заявка: 2018111407, 02.09.2016

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

02.09.2015 US 62/213,288;

16.09.2015 US 62/219,612

(43) Дата публикации заявки: 03.10.2019 Бюл. № 28

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 02.04.2018

(86) Заявка РСТ:

US 2016/050274 (02.09.2016)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2017/041043 (09.03.2017)

Адрес для переписки:

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

(71) Заявитель(и):

СИНДАКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.
(US)

(72) Автор(ы):

ОРДЕНТЛИХ Питер (US)(54) **ОТБОР ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ**

(57) Формула изобретения

1. Способ отбора пациента для комбинированной терапии, включающей энтиностат и второе терапевтическое средство, включающий:

получение образца периферической крови от пациента, у которого диагностирован рак;

измерение количества супрессорных клеток миелоидного происхождения и мононуклеарных клеток периферической крови в образце периферической крови; и

введение комбинированной терапии пациенту, если отношение супрессорных клеток миелоидного происхождения и мононуклеарных клеток периферической крови составляет от 1:200 до 1:4.

2. Способ отбора пациента для комбинированной терапии, включающей энтиностат и второе терапевтическое средство, включающий:

получение образца периферической крови от пациента, у которого диагностирован рак;

приведение одной или несколько супрессорных клеток миелоидного происхождения из образца периферической крови в контакт с первым связывающим средством с получением одного или нескольких комплексов «первое связывающее средство-супрессорная клетка миелоидного происхождения»;

приведение одной или нескольких мононуклеарных клеток периферической крови

из образца периферической крови в контакт со вторым связывающим средством с получением одного или нескольких комплексов «второе связывающее средство-моноклеарная клетка периферической крови»;

определение отношения комплексов «первое связывающее средство-супрессорная клетка миелоидного происхождения» и комплексов «второе связывающее средство-моноклеарная клетка периферической крови в образце периферической крови»; и

введение комбинированной терапии пациенту, если отношение комплексов «первое связывающее средство-супрессорная клетка миелоидного происхождения» и комплексов «второе связывающее средство-моноклеарная клетка периферической крови» составляет от 1:200 до 1:4.

3. Способ определения прогноза рака у пациента, включающий:

получение образца периферической крови от пациента, у которого диагностирован рак;

измерение количества супрессорных клеток миелоидного происхождения и моноклеарных клеток периферической крови в образце периферической крови, где способ дополнительно включает

введение пациенту комбинированной терапии, включающей энтинонат и второе терапевтическое средство, если отношение супрессорных клеток миелоидного происхождения и моноклеарных клеток периферической крови составляет от 1:200 до 1:4.

4. Способ по любому из пп. 1-3, где образец периферической крови обрабатывают антикоагулянтом.

5. Способ по п. 4, где антикоагулянт представляет собой ЭДТА или гепарин.

6. Способ по любому из пп. 1-5, где измерение популяции супрессорных клеток миелоидного происхождения и популяции РВМС проводят посредством проточной цитометрии.

7. Способ по любому из пп. 1-5, где измерение популяции супрессорных клеток миелоидного происхождения и популяции РВМС проводят с помощью получения мазков посредством центрифугирования клеток.

8. Способ по любому из пп. 1-7, где популяцию супрессорных клеток миелоидного происхождения идентифицируют по поверхностному клеточному маркеру.

9. Способ по п. 8, где поверхностный клеточный маркер представляет собой по меньшей мере один из CD11b, CD33 и CD40.

10. Способ по любому из пп. 1-7, где популяцию моноклеарных клеток периферической крови идентифицируют по поверхностному клеточному маркеру.

11. Способ по п. 10, где поверхностный клеточный маркер представляет собой по меньшей мере один из CD3, CD14, CD19, CD56 и HLA-DR.

12. Способ по любому из пп. 1-7, где супрессорная клетка миелоидного происхождения представляет собой полиморфноядерную MDSC.

13. Способ по п. 12, где полиморфноядерную MDSC идентифицируют по поверхностному клеточному маркеру.

14. Способ по п. 13, где поверхностный клеточный маркер представляет собой CD15.

15. Способ по любому из пп. 1-7, где супрессорная клетка миелоидного происхождения представляет собой моноцитарную MDSC.

16. Способ по п. 15, где моноцитарную MDSC идентифицируют по поверхностному клеточному маркеру.

17. Способ по п. 16, где поверхностный клеточный маркер представляет собой CD14.

18. Способ по любому из пп. 1-17, где отношение составляет от 1:100 до 1:4.

19. Способ по любому из пп. 1-17, где отношение составляет от 1:50 до 1:4.

20. Способ по любому из пп. 1-17, где отношение составляет от 1:20 до 1:4.

21. Способ по любому из пп. 1-17, где отношение составляет от 1:10 до 1:4.
22. Способ по любому из пп. 1-17, где отношение составляет от 1:5 до 1:4.
23. Способ по любому из пп. 1-22, где энтинолат вводят перорально.
24. Способ по любому из пп. 1-22, где энтинолат вводят первым.
25. Способ по любому из пп. 1-22, где энтинолат вводят еженедельно.
26. Способ по любому из пп. 1-22, где энтинолат вводят каждые две недели.
27. Способ по любому из пп. 1-26, где второе терапевтическое средство представляет собой антитело к PD-1.
28. Способ по п. 27, где антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб.
29. Способ по п. 27, где антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб.
30. Способ по п. 28, где рак представляет собой рак легких.
31. Способ по п. 30, где рак легких представляет собой немелкоклеточный рак легких, плоскоклеточную карциному или крупноклеточную карциному.
32. Способ по п. 28 или 29, где рак представляет собой меланому.
33. Способ по п. 32, где меланома представляет собой метастатическую меланому.
34. Способ по любому из пп. 1-26, где второе терапевтическое средство представляет собой антитело к PD-L1.
35. Способ по п. 34, где антитело к PD-L1 представляет собой MPDL3280A.
36. Способ по любому из пп. 1-26, где второе терапевтическое средство представляет собой экземестан.
37. Способ по любому из пп. 34-36, где рак представляет собой рак молочной железы.
38. Способ по п. 37, где второе терапевтическое средство представляет собой MPDL3280A, а рак молочной железы представляет собой тройной негативный рак молочной железы.
39. Способ по п. 37, где второе терапевтическое средство представляет собой экземестан, а рак молочной железы представляет собой позитивный по рецепторам гормонов рак молочной железы.
40. Способ по п. 27 или 34, где антитело к PD-1 или антитело к PD-L1 вводят посредством инфузии.
41. Способ по п. 36, где экземестан вводят перорально.
42. Способ по любому из пп. 2-41, где каждое из первого и второго связывающих средств независимо представляет собой антитело.
43. Способ по любому из пп. 2-42, где каждое из первого и второго связывающих средств независимо связывает поверхностный клеточный маркер.
44. Способ по п. 43, где поверхностный клеточный маркер, связываемый первым связывающим средством, представляет собой по меньшей мере один из CD11b, CD33 и CD40.
45. Способ по п. 43, где поверхностный клеточный маркер, связываемый вторым связывающим средством, представляет собой по меньшей мере один из CD3, CD14, CD19, CD56 и HLA-DR.
46. Способ отбора пациента для комбинированной терапии, включающей энтинолат и второе терапевтическое средство, включающий:
 - получение образца периферической крови от пациента, у которого диагностирован рак;
 - измерение в образце периферической крови количества клеток, которые являются CD14-позитивными и HLA-DR-(низк./негативными);
 - измерение в образце периферической крови количества клеток, которые являются CD14-позитивными; и
 - введение комбинированной терапии, если отношение CD14-позитивных и HLA-DR-(низк./негативных) клеток и CD14-позитивных клеток составляет от 1:100 до 99:1.

47. Способ отбора пациента для комбинированной терапии, включающей энтинонат и второе терапевтическое средство, включающий:

получение образца периферической крови от пациента, у которого диагностирован рак;

измерение в образце периферической крови количества клеток, которые являются CD14-позитивными и HLA-DR-(низк./негативными);

измерение в образце периферической крови количества мононуклеарных клеток периферической крови; и

введение комбинированной терапии, если отношение CD14-позитивных и HLA-DR-(низк./негативных) клеток и мононуклеарных клеток периферической крови составляет от 1:200 до 1:1.

48. Способ предоставления прогноза рака у пациента, включающий:

получение образца периферической крови от пациента, у которого диагностирован рак;

измерение в образце периферической крови количества клеток, которые являются CD14-позитивными и HLA-DR-(низк./негативными);

измерение в образце периферической крови количества клеток, которые являются CD14-позитивными, где способ дополнительно включает,

введение пациенту комбинированной терапии, включающей энтинонат и второе терапевтическое средство, если отношение CD14-позитивных и HLA-DR-(низк./негативных) клеток и CD14-позитивных клеток составляет от 1:100 до 99:1.

49. Способ предоставления прогноза рака у пациента, включающий:

получение образца периферической крови от пациента, у которого диагностирован рак;

измерение в образце периферической крови количества клеток, которые являются CD14-позитивными и HLA-DR-(низк./негативными);

измерение в образце периферической крови количества мононуклеарных клеток периферической крови, где способ дополнительно включает,

введение пациенту комбинированной терапии, включающей энтинонат и второе терапевтическое средство, если отношение CD14-позитивных и HLA-DR-(низк./негативных) клеток и мононуклеарных клеток периферической крови составляет от 1:200 до 1:1.

50. Способ по любому из пп. 46-49, где образец периферической крови обрабатывают антикоагулянтом.

51. Способ по п. 50, где антикоагулянт представляет собой ЭДТА или гепарин.

52. Способ по любому из пп. 46-51, где измерение количества клеток в образце периферической крови, которые являются CD14-позитивными и HLA-DR-(низк./негативными), проводят посредством проточной цитометрии.

53. Способ по любому из пп. 46-52, где популяцию мононуклеарных клеток периферической крови определяют по поверхностному клеточному маркеру.

54. Способ по п. 53, где поверхностный клеточный маркер представляет собой по меньшей мере один из CD3, CD14, CD19, CD56 и HLA-DR.

55. Способ по любому из пп. 46, 48 и 50-54, где отношение составляет от 1:50 до 99:1.

56. Способ по любому из пп. 46, 48 и 50-54, где отношение составляет от 1:20 до 99:1.

57. Способ по любому из пп. 46, 48 и 50-54, где отношение составляет от 1:10 до 99:1.

58. Способ по любому из пп. 46, 48 и 50-54, где отношение составляет от 1:5 до 99:1.

59. Способ по любому из пп. 47 и 49-54, где отношение составляет от 1:50 до 1:4.

60. Способ по любому из пп. 47 и 49-54, где отношение составляет от 1:20 до 1:4.
61. Способ по любому из пп. 47 и 49-54, где отношение составляет от 1:10 до 1:4.
62. Способ по любому из пп. 47 и 49-54, где отношение составляет от 1:5 до 1:4.
63. Способ по любому из пп. 46-62, где энтиноостат вводят перорально.
64. Способ по любому из пп. 46-62, где энтиноостат вводят первым.
65. Способ по любому из пп. 46-62, где энтиноостат вводят еженедельно.
66. Способ по любому из пп. 46-62, где энтиноостат вводят каждые две недели.
67. Способ по любому из пп. 46-66, где второе терапевтическое средство представляет собой антитело к PD-1.
68. Способ по п. 67, где антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб.
69. Способ по п. 67, где антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб.
70. Способ по п. 68, где рак представляет собой рак легких.
71. Способ по п. 70, где рак легких представляет собой немелкоклеточный рак легких, плоскоклеточную карциному или крупноклеточную карциному.
72. Способ по п. 68 или 69, где рак представляет собой меланому.
73. Способ по п. 72, где меланома представляет собой метастатическую меланому.
74. Способ по любому из пп. 46-66, где второе терапевтическое средство представляет собой антитело к PD-L1.
75. Способ по п. 74, где антитело к PD-L1 представляет собой MPDL3280A.
76. Способ по любому из пп. 46-66, где второе терапевтическое средство представляет собой экземестан.
77. Способ по любому из пп. 74-76, где рак представляет собой рак молочной железы.
78. Способ по п. 32, где второе терапевтическое средство представляет собой MPDL3280A, а рак молочной железы представляет собой тройной негативный рак молочной железы.
79. Способ по п. 77, где второе терапевтическое средство представляет собой экземестан, а рак молочной железы представляет собой позитивный по рецепторам гормонов рак молочной железы.
80. Способ по п. 67 или 74, где антитело к PD-1 или антитело к PD-L1 вводят посредством инфузии.
81. Способ по п. 76, где экземестан вводят перорально.