



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2019139387, 04.05.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
05.05.2017 US 62/501,806

(43) Дата публикации заявки: 07.06.2021 Бюл. № 16

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 05.12.2019(86) Заявка РСТ:
IB 2018/053106 (04.05.2018)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2018/203289 (08.11.2018)

Адрес для переписки:

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

(71) Заявитель(и):

НОВАРТИС АГ (СН)

(72) Автор(ы):

**ГРЭНТ, Сара Шмидт (US),
КАЗАНИ, Шамса (US),
ХОХЛОВИЧ, Эдвард (US),
ЛАРАМИ, Джейсон (US),
СТРИТЕР, Роберт Мартин (US),
ТОРНТОН-УЭЛЛЗ, Триша Энн (US)****(54) СПОСОБЫ СЕЛЕКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ АСТМЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АНТАГОНИСТОВ IL-17****(57) Формула изобретения**

1. Способ селективного лечения пациента, у которого имеется астма, с помощью антагониста IL-17, включающий:

а) осуществление отбора пациента для лечения антагонистом IL-17 на основании того, что пациент характеризуется общей сывороточной концентрацией IgE меньше порогового значения 300 международных единиц на миллилитр (МЕ/мл); и

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

2. Способ по п. 1, где стадия а) дополнительно включает осуществление отбора пациента для лечения антагонистом IL-17 на основании того, что пациент дополнительно характеризуется содержанием эозинофилов в периферической крови меньше 300 на мкл.

3. Способ селективного лечения пациента, у которого имеется астма, включающий:

а) анализ биологического образца от пациента в отношении общей сывороточной концентрации IgE меньше порогового значения 300 МЕ/мл; и

б) последующее селективное введение пациенту либо

і. терапевтически эффективного количества антагониста IL-17 на основании биологического образца от пациента, характеризующегося общей сывороточной концентрацией IgE меньше порогового значения 300 МЕ/мл; либо

ii. терапевтически эффективного количества средства против астмы, отличного от антагониста IL-17, на основании биологического образца от пациента, характеризующегося общей сывороточной концентрацией IgE, равной пороговому значению 300 МЕ/мл или превышающей его.

4. Способ селективного лечения пациента, у которого имеется астма, с помощью антагониста IL-17, включающий:

а) анализ биологического образца от пациента в отношении общей сывороточной концентрации IgE меньше порогового значения 300 МЕ/мл;

б) последующее осуществление отбора пациента для лечения с помощью антагониста IL-17 на основании биологического образца от пациента, характеризующегося общей сывороточной концентрацией IgE меньше порогового значения 300 МЕ/мл; и

с) последующее введение пациенту терапевтически эффективного количества антагониста IL-17.

5. Способ по п. 3 или 4, где стадия а) дополнительно включает анализ биологического образца от пациента в отношении содержания эозинофилов в периферической крови меньше 300 на мкл, и введение антагониста IL-17 пациенту на основании биологического образца от пациента, характеризующегося общей сывороточной концентрацией IgE меньше порогового значения 300 МЕ/мл, а также содержанием эозинофилов в периферической крови меньше 300 на мкл.

6. Способ по любому из предыдущих пунктов, где астма представляет собой астму от средней до тяжелой степени.

7. Способ по любому из пп. 3–6, где стадия анализа включает анализ биологического образца с использованием иммунологического анализа.

8. Способ по п. 7, где на стадии анализа используют иммунологический анализ, такой как тест на общий IgE NijiTM.

9. Способ по любому из предыдущих пунктов, где пороговое значение общей сывороточной концентрации IgE составляет 150 МЕ/мл.

10. Способ по любому из пп. 3–9, где биологический образец выбран из группы, состоящей из крови, сыворотки крови или плазмы крови, предпочтительно сыворотки крови.

11. Способ селективного лечения пациента с астмой, включающий введение пациенту антагониста IL-17 на основании того, что у пациента ранее было определено наличие общей сывороточной концентрации IgE меньше порогового значения 300 МЕ/мл.

12. Антагонист IL-17 для применения при лечении пациента, у которого имеется астма, при этом указанный пациент характеризуется общей сывороточной концентрацией IgE меньше порогового значения 300 МЕ/мл и необязательно содержанием эозинофилов в периферической крови меньше 300 на мкл.

13. Антагонист IL-17 для применения при лечении пациента, у которого имеется астма, при этом отбор пациента осуществляется путем:

а) анализа биологического образца от пациента в отношении общей сывороточной концентрации IgE и

б) отбора пациента на основании биологического образца от пациента, характеризующегося общей сывороточной концентрацией IgE меньше порогового значения 300 МЕ/мл.

14. Антагонист IL-17 для применения при лечении астмы по п. 13, где стадия б) дополнительно включает анализ биологического образца от пациента в отношении содержания эозинофилов в периферической крови меньше 300 на мкл, и осуществление таким образом отбора пациента на основании биологического образца от пациента, характеризующегося общей сывороточной концентрацией IgE меньше порогового значения 300 МЕ/мл и содержанием эозинофилов в периферической крови меньше 300

на мкл.

15. Антагонист IL-17 для применения при лечении пациента, у которого имеется астма, по любому из пп. 12–14, где пороговое значение общей сывороточной концентрации IgE составляет 150 МЕ/мл.

16. Способ прогнозирования вероятности того, что пациент, у которого имеется астма, будет отвечать на лечение антагонистом IL-17, включающий анализ биологического образца от пациента в отношении общей сывороточной концентрации IgE, где:

а) уровень общей сывороточной концентрации IgE меньше порогового значения 300 МЕ/мл и необязательно также содержание эозинофилов в периферической крови меньше 300 на мкл указывают на повышенную вероятность того, что пациент будет отвечать на лечение антагонистом IL-17; и

б) уровень общей сывороточной концентрации IgE, равный пороговому значению 300 МЕ/мл или превышающий его, и необязательно также содержание эозинофилов в периферической крови, составляющее 300 на мкл или больше, указывают на пониженную вероятность того, что пациент будет отвечать на лечение антагонистом IL-17.

17. Способ по п. 16, где на стадии анализа используют иммунологический анализ, такой как тест на общий IgE NijiTM.

18. Способ по п. 16 или 17, где пороговое значение общей сывороточной концентрации IgE составляет 150 МЕ/мл.

19. Способ по любому из пп. 16–18, где биологический образец выбран из группы, состоящей из крови, сыворотки крови или плазмы крови, предпочтительно сыворотки крови.

20. Способ получения пригодной для передачи формы информации для прогнозирования восприимчивости пациента, у которого имеется астма, к лечению с помощью антагониста IL-17, включающий:

а) определение повышенной вероятности ответа пациента на лечение антагонистом IL-17 на основании общей сывороточной концентрации IgE меньше порогового значения 300 МЕ/мл и необязательно также содержания эозинофилов в периферической крови меньше 300 на мкл; и

б) запись результата, полученного на стадии определения, на носителе в материальной или нематериальной форме для применения в передаче.

21. Способ по п. 20, где пороговое значение общей сывороточной концентрации IgE меньше порогового значения 150 МЕ/мл.

22. Набор для применения при прогнозировании вероятности того, что пациент, у которого имеется астма, будет отвечать на лечение антагонистом IL-17, содержащий:

а) по меньшей мере один зонд, способный обнаруживать присутствие IgE; и

б) инструкции по применению зонда для анализа биологического образца от пациента с астмой в отношении сывороточной концентрации IgE, где сывороточная концентрация IgE меньше 300 МЕ/мл и необязательно также содержание эозинофилов в периферической крови меньше 300 на мкл указывают на повышенную вероятность того, что пациент будет отвечать на лечение антагонистом IL-17, а сывороточная концентрация IgE, составляющая 300 МЕ/мл или больше, и необязательно также содержание эозинофилов в периферической крови, составляющее 300 на мкл или больше, указывают на пониженную вероятность того, что пациент будет отвечать на лечение антагонистом IL-17.

23. Набор для применения при лечении пациента, у которого имеется астма, содержащий:

а) терапевтически эффективное количество антагониста IL-17;

б) по меньшей мере один зонд, способный обнаруживать присутствие IgE;

с) инструкции по применению зонда для анализа сывороточной концентрации IgE в биологическом образце от пациента;

д) инструкции по введению антагониста IL-17 пациенту, если биологический образец от пациента характеризуется сывороточной концентрацией IgE меньше порогового значения 300 МЕ/мл и необязательно также содержанием эозинофилов в периферической крови меньше 300 на мкл; и

е) необязательно средства для введения антагониста IL-17 пациенту.

24. Набор по п. 22 или 23, где пороговое значение общей сывороточной концентрации IgE меньше порогового значения 150 МЕ/мл.

25. Набор по любому из пп. 22–24, где зонд представляет собой меченое антитело.

26. Набор по п. 25, где метка меченого антитела выбрана из группы, состоящей из молекулы красителя, частицы золота, окрашенной полимерной частицы, флуоресцентной молекулы, фермента, красной кровяной клетки, молекулы гемоглобина, магнитной частицы и частицы углерода.

27. Набор по п. 26, где антитело является специфичным в отношении IgE, а метка представляет собой частицу углерода.

28. Способ или антагонист IL-17 для применения при лечении или набор по любому из предыдущих пунктов, где антагонист IL-17 представляет собой молекулу, связывающую IL-17, или молекулу, связывающую рецептор IL-17.

29. Способ или антагонист IL-17 для применения при лечении или набор по п. 28, где молекула, связывающая IL-17, или молекула, связывающая рецептор IL-17, представляет собой молекулу, связывающую IL-17.

30. Способ или антагонист IL-17 для применения при лечении по п. 29, где молекула, связывающая IL-17, представляет собой антитело к IL-17 или его антигенсвязывающую часть.

31. Способ или антагонист IL-17 для применения при лечении по п. 30, где антитело к IL-17 или его антигенсвязывающая часть представляют собой антитело к IL-17, содержащее:

а) вариабельный домен тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащий аминокислотную последовательность, приведенную под SEQ ID NO:30;

б) вариабельный домен легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащий аминокислотную последовательность, приведенную под SEQ ID NO:22;

с) VH-домен иммуноглобулина, содержащий аминокислотную последовательность, приведенную под SEQ ID NO:30, и VL-домен иммуноглобулина, содержащий аминокислотную последовательность, приведенную под SEQ ID NO:22;

д) VH-домен иммуноглобулина, содержащий гипервариабельные области, приведенные под SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:26 и SEQ ID NO:28;

е) VL-домен иммуноглобулина, содержащий гипервариабельные области, приведенные под SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:18 и SEQ ID NO:20;

ф) VH-домен иммуноглобулина, содержащий гипервариабельные области, приведенные под SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:27 и SEQ ID NO:29;

г) VL-домен иммуноглобулина, содержащий гипервариабельные области, приведенные под SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:19 и SEQ ID NO:21;

h) VH-домен иммуноглобулина, содержащий гипервариабельные области, приведенные под SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:26 и SEQ ID NO:28, и VL-домен иммуноглобулина, содержащий гипервариабельные области, приведенные под SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:18 и SEQ ID NO:20; и

i) VH-домен иммуноглобулина, содержащий гипервариабельные области, приведенные под SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:27 и SEQ ID NO:29, и VL-домен иммуноглобулина, содержащий гипервариабельные области, приведенные под SEQ ID

NO:17, SEQ ID NO:19 и SEQ ID NO:21.

32. Способ или антагонист IL-17 для применения при лечении по п. 31, где антитело к IL-17 человека содержит легкую цепь, приведенную под SEQ ID NO:23, и тяжелую цепь, приведенную под SEQ ID NO:31.

33. Способ или антагонист IL-17 для применения при лечении по п. 30, где антитело к IL-17 или его антигенсвязывающая часть представляют собой антитело к IL-17, содержащее:

a) переменный домен тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащий аминокислотную последовательность, приведенную под SEQ ID NO:8;

b) переменный домен легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащий аминокислотную последовательность, приведенную под SEQ ID NO:10;

c) VH-домен иммуноглобулина, содержащий аминокислотную последовательность, приведенную под SEQ ID NO:8, и VL-домен иммуноглобулина, содержащий аминокислотную последовательность, приведенную под SEQ ID NO:10;

d) VH-домен иммуноглобулина, содержащий гиперпеременные области, приведенные под SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:3;

e) VL-домен иммуноглобулина, содержащий гиперпеременные области, приведенные под SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6;

f) VH-домен иммуноглобулина, содержащий гиперпеременные области, приведенные под SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12 и SEQ ID NO:13;

g) VL-домен иммуноглобулина, содержащий гиперпеременные области, приведенные под SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:19 и SEQ ID NO:21;

h) VH-домен иммуноглобулина, содержащий гиперпеременные области, приведенные под SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:3, и VL-домен иммуноглобулина, содержащий гиперпеременные области, приведенные под SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6; и

i) VH-домен иммуноглобулина, содержащий гиперпеременные области, приведенные под SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12 и SEQ ID NO:13, и VL-домен иммуноглобулина, содержащий гиперпеременные области, приведенные под SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:6.

34. Способ или антагонист IL-17 для применения при лечении по п. 33, где антитело к IL-17 человека содержит легкую цепь, приведенную под SEQ ID NO:14, и тяжелую цепь, приведенную под SEQ ID NO:15.

35. Способ или антагонист IL-17 для применения при лечении по п. 30, где антитело к IL-17 представляет собой антитело человека, предпочтительно моноклональное антитело человека.

36. Способ или антагонист IL-17 для применения при лечении по п. 35, где антитело к IL-17 человека представляет собой секукинумаб.

37. Способ или антагонист IL-17 для применения при лечении по п. 35, где антитело к IL-17 человека представляет собой CJM112.