

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2019122408, 19.01.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
20.01.2017 US 62/448,460

(43) Дата публикации заявки: 20.02.2021 Бюл. № 5

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 20.08.2019(86) Заявка РСТ:  
IB 2018/050348 (19.01.2018)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2018/134782 (26.07.2018)Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО  
"Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры"(71) Заявитель(и):  
НОВАРТИС АГ (CH)(72) Автор(ы):  
ЛЬЮИС, Нэнси (US)

## (54) СРЕДСТВО КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

## (57) Формула изобретения

1. Способ лечения рака у субъекта, при этом способ включает введение субъекту по меньшей мере одной начальной дозы комплекса интерлейкин-15 (IL-15)/альфа-рецептор IL-15 (IL-15Ra) с последующими повторными или возрастающими дозами комплекса IL-15/IL-15Ra в комбинации с молекулой антитела к PD-1.
2. Способ по п. 1, где начальная доза IL-15/IL-15Ra составляет от 0,5 до 2 мкг/кг.
3. Способ по п. 1 или 2, где начальная доза IL-15/IL-15Ra составляет 1 мкг/кг.
4. Способ по любому из предыдущих пунктов, где повторная доза комплекса IL-15/IL-15Ra составляет 1 мкг/кг.
5. Способ по любому из пп. 1-3, где возрастающая доза комплекса IL-15/IL-15Ra в два раза превышает предыдущую дозу.
6. Способ по любому из пп. 1-3, где начальная доза комплекса IL-15/IL-15Ra составляет 1 мкг/кг, при этом последующие возрастающие дозы комплекса IL-15/IL-15Ra составляют 2, 4 и 8 мкг/кг.
7. Способ по любому из пп. 1-4, где дозу комплекса IL-15/IL-15Ra вводят подкожно один раз в неделю в течение трех недель.
8. Способ по любому из пп. 1-3, 5 и 6, где дозу комплекса IL-15/IL-15Ra вводят подкожно три раза в неделю в течение двух недель.
9. Способ по любому из предыдущих пунктов, где комплекс IL-15/IL-15Ra

RU 2019122408 A

R U 2 0 1 9 1 2 2 4 0 8 A

представляет собой гетеродимерный комплекс на основе IL-15 человека и растворимого IL-15Ra человека.

10. Способ по п. 9, где IL-15 человека содержит остатки 49-162 из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 1, и растворимый IL-15Ra человека содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10.

11. Способ по любому из предыдущих пунктов, где дозу молекулы антитела к PD-1 вводят в виде фиксированной дозы.

12. Способ по п. 11, где фиксированная доза молекулы антитела к PD-1 составляет 300 мг или 400 мг.

13. Способ по любому из предыдущих пунктов, где дозу молекулы антитела к PD-1 вводят внутривенно один раз в четыре недели.

14. Способ по любому из предыдущих пунктов, где молекула антитела к PD-1 содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность VHCDR1 под SEQ ID NO: 29; аминокислотную последовательность VHCDR2 под SEQ ID NO: 30 и аминокислотную последовательность VHCDR3 под SEQ ID NO: 31; и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность VLCDR1 под SEQ ID NO: 32, аминокислотную последовательность VLCDR2 под SEQ ID NO: 33 и аминокислотную последовательность VLCDR3 под SEQ ID NO: 34.

15. Способ по любому из предыдущих пунктов, где молекула антитела к PD-1 содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 35, и VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 45 или 65.

16. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело к PD-1 содержит константную область тяжелой цепи человека, выбранную из IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4, и константную область легкой цепи, выбранную из каппа или лямбда.

17. Способ по п. 16, где антитело к PD-1 содержит одно или несколько из:  
константной области тяжелой цепи IgG4 человека с мутацией по типу замены серина на пролин в положении 108 SEQ ID NO: 98 или 99 и константной области легкой каппа-цепи;

константной области тяжелой цепи IgG1 человека с мутацией по типу замены аспарагина на аланин в положении 180 SEQ ID NO: 101 и константной области легкой каппа-цепи;

константной области тяжелой цепи IgG1 человека с мутацией по типу замены аспарагина на аланин в положении 148 и мутацией по типу замены пролина на аланин в положении 212 SEQ ID NO: 102 и константной области легкой каппа-цепи или

константной области тяжелой цепи IgG1 человека с мутацией по типу замены лейцина на аланин в положении 117 и мутацией по типу замены лейцина на аланин в положении 118 SEQ ID NO: 103 и константной области легкой каппа-цепи.

18. Способ по любому из пп. 1-15, где молекула антитела к PD-1 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 37, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 47 или 67.