

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10)

FI/EP3310814 T3

(12)

**EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS
ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT
TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

(45)

Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av översättning -
Translation available to the public

21.09.2023

(97)

Eurooppapatentin myöntämispäivä - Meddelandedatum för
det europeiska patentet - Date of grant of European patent

02.08.2023

(51)

Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -
International patent classification
C07K 16/28 (2006 . 01)
A61K 39/395 (2006 . 01)

(96)

Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan -
European patent application

EP16733812.8

(22)

Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date

16.06.2016

(97)

Patenttihakemuksen julkiseksitilopäivä - Patentansökans
publiceringsdag - Patent application available to the public

25.04.2018

(86)

Kansainvälinen hakemus - Internationell
ansökan - International application

16.06.2016 PCT/US2016037879

(30)

Etuoikeus - Prioritet - Priority

16.06.2015 US US201562180459 P

(73)

Haltija - Innehavare - Holder

1• F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, (CH)

(72)

Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1• HOTZEL, Isidro, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990, (US)
2• JUNTILA, Teemu, T., 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990, (US)
3• LI, Ji, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990, (US)
4• SCHEER, Justin, 1012 Paloma Avenue, Burlingame, CA 94010, (US)
5• DICARA, Danielle, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990, (US)
6• ELLERMAN, Diego, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990, (US)
7• SPIESS, Christoph, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990, (US)
8• CARTER, Paul, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990, (US)

(74)

Asiamies - Ombud - Agent

Papula Oy, PL 981, 00101 Helsinki, (FI)

(54)

Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

**HUMANISOITUJA JA AFFINITEETTIKYPYÄ FcRH5-VASTA-AINEITA JA KÄYTTÖMENETELMIÄ
HUMANIZED AND AFFINITY MATURED ANTIBODIES TO FCRH5 AND METHODS OF USE**

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Anti-Fc Receptor like 5 (FcRH5) -vasta-aine tai sen FcRH5:tä sitova vasta-ainefragmentti, jolloin anti-FcRH5-vasta-aine tai sen FcRH5:tä sitova vasta-ainefragmentti käsittää sitoutumisdomeenin, joka käsittää

5 (a) VH-domeenin, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 104 mukaisen aminohapposekvenssin, ja VL-domeenin, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 105 mukaisen aminohapposekvenssin;

(b) VH-domeenin, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 106 mukaisen aminohapposekvenssin, ja VL-domeenin, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 107 mukaisen
10 aminohapposekvenssin;

(c) VH-domeenin, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 84 mukaisen aminohapposekvenssin, ja VL-domeenin, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 85 mukaisen aminohapposekvenssin;

(d) VH-domeenin, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 86 mukaisen
15 aminohapposekvenssin, ja VL-domeenin, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 87 mukaisen aminohapposekvenssin;

(e) VH-domeenin, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 88 mukaisen aminohapposekvenssin, ja VL-domeenin, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 89 mukaisen aminohapposekvenssin:

20 (f) VH-domeenin, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 90 mukaisen aminohapposekvenssin, ja VL-domeenin, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 91 mukaisen aminohapposekvenssin;

(g) VH-domeenin, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 92 mukaisen aminohapposekvenssin, ja VL-domeenin, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 93 mukaisen
25 aminohapposekvenssin;

(h) VH-domeenin, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 96 mukaisen aminohapposekvenssin, ja VL-domeenin, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 97 mukaisen aminohapposekvenssin;

(i) VH-domeenin, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 98 mukaisen
30 aminohapposekvenssin, ja VL-domeenin, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 99 mukaisen aminohapposekvenssin; tai

(j) VH-domeenin, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 100 mukaisen aminohapposekvenssin, ja VL-domeenin, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 101 mukaisen

aminohapposekvenssin.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen anti-FcRH5-vasta-aine tai sen FcRH5:tä sitova vasta-ainefragmentti, jolloin anti-FcRH5-vasta-aine tai sen FcRH5:tä sitova vasta-ainefragmentti sitoutuu FcRH5:n Ig:n kaltaisen domeenin 9 epitoppiin.
- 5 3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen anti-FcRH5-vasta-aine tai sen FcRH5:tä sitova vasta-ainefragmentti, jolloin epitoppi käsittää osan sekvenssin SEQ ID NO: 114 aminohapoista 745–850.
4. Jonkin patenttivaatimuksen 1–3 mukainen anti-FcRH5-vasta-aine tai sen FcRH5:tä sitova vasta-ainefragmentti, jolloin anti-FcRH5-vasta-aine tai sen FcRH5:tä sitova vasta-
10 ainefragmentti käsittää aglykosylaatiokohdan mutaation.
5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen anti-FcRH5-vasta-aine tai sen FcRH5:tä sitova vasta-ainefragmentti, jossa aglykolysaatiokohdan mutaatio on substituutiomutaatio EU-numeroinnin mukaisessa aminohappotähteessä N297, D265 ja/tai P329.
6. Patenttivaatimuksen 4 tai 5 mukainen anti-FcRH5-vasta-aine tai sen FcRH5:tä sitova
15 vasta-ainefragmentti, jossa aglykolysaatiokohdan mutaatio on substituutiomutaatio, joka valitaan ryhmästä, joka koostuu seuraavista: N297G, N297A, D265A ja P329G.
7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen anti-FcRH5-vasta-aine tai sen FcRH5:tä sitova vasta-ainefragmentti, jossa substituutiomutaatio on N297G-substituutiomutaatio.
8. Jonkin patenttivaatimuksen 1–7 mukainen anti-FcRH5-vasta-aine tai sen FcRH5:tä
20 sitova vasta-ainefragmentti, jolloin anti-FcRH5-vasta-aine on monoklonaalinen, humanisoitu tai kimeerinen vasta-aine.
9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen anti-FcRH5-vasta-aine tai sen FcRH5:tä sitova vasta-ainefragmentti, jolloin anti-FcRH5-vasta-aine on humanisoitu vasta-aine.
10. Jonkin patenttivaatimuksen 1–9 mukainen anti-FcRH5-vasta-aine tai sen FcRH5:tä
25 sitova vasta-ainefragmentti, jolloin anti-FcRH5-vasta-aine on täyspitkä vasta-aine.
11. Jonkin patenttivaatimuksen 1–10 mukainen anti-FcRH5-vasta-aine tai sen FcRH5:tä sitova vasta-ainefragmentti, jolloin anti-FcRH5-vasta-aine tai sen FcRH5:tä sitova vasta-ainefragmentti on multispesifinen vasta-aine.
12. Patenttivaatimuksen 11 mukainen anti-FcRH5-vasta-aine tai sen FcRH5:tä sitova
30 vasta-ainefragmentti, jolloin multispesifinen vasta-aine on bispesifinen vasta-aine, joka käsittää toisen sitoutumisdomeenin, joka sitoo erilaistumisklusteri 3:a (CD3).
13. Patenttivaatimuksen 12 mukainen anti-FcRH5-vasta-aine tai sen FcRH5:tä sitova vasta-ainefragmentti, jossa toinen sitoutumisdomeeni käsittää seuraavat kuusi HVR:ää:

- (a) HVR-H1, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 115 mukaisen aminohapposekvenssin;
 (b) HVR-H2, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 116 mukaisen aminohapposekvenssin;
 (c) HVR-H3, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 117 mukaisen aminohapposekvenssin;
 (d) HVR-L1, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 118 mukaisen aminohapposekvenssin;
 5 (e) HVR-L2, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 119 mukaisen aminohapposekvenssin;
 ja
 (f) HVR-L3, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 120 mukaisen aminohapposekvenssin,
 tai
 jolloin toinen sitoutumisdomeeni käsittää seuraavat kuusi HVR:ää:
- 10 (a) HVR-H1, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 115 mukaisen aminohapposekvenssin;
 (b) HVR-H2, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 116 mukaisen aminohapposekvenssin;
 (c) HVR-H3, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 121 mukaisen aminohapposekvenssin;
 (d) HVR-L1, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 118 mukaisen aminohapposekvenssin;
 (e) HVR-L2, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 119 mukaisen aminohapposekvenssin;
 15 ja
 (f) HVR-L3, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 123 mukaisen aminohapposekvenssin.
14. Patenttivaatimuksen 12 mukainen anti-FcRH5-vasta-aine tai sen FcRH5:tä sitova
 vasta-ainefragmentti, jossa toinen sitoutumisdomeeni käsittää
- (a) VH-domeenin, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 133 mukaisen
 20 aminohapposekvenssin ja
 (b) VL-domeenin, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 134 mukaisen
 aminohapposekvenssin.
15. Patenttivaatimuksen 12 mukainen anti-FcRH5-vasta-aine tai sen FcRH5:tä sitova
 vasta-ainefragmentti, jossa toinen sitoutumisdomeeni käsittää
- 25 (a) VH-domeenin, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 137 mukaisen
 aminohapposekvenssin ja
 (b) VL-domeenin, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 138 mukaisen
 aminohapposekvenssin.
16. Patenttivaatimuksen 12 mukainen anti-FcRH5-vasta-aine tai sen FcRH5:tä sitova
 30 vasta-ainefragmentti, jossa toinen sitoutumisdomeeni käsittää
- (a) VH-domeenin, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 153 mukaisen
 aminohapposekvenssin ja
 (b) VL-domeenin, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 154 mukaisen

aminohapposekvenssin.

17. Patenttivaatimuksen 12 mukainen anti-FcRH5-vasta-aine tai sen FcRH5:tä sitova vasta-ainefragmentti, jossa toinen sitoutumisdomeeni käsittää

(a) VH-domeenin, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 172 mukaisen aminohapposekvenssin ja

(b) VL-domeenin, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 173 mukaisen aminohapposekvenssin.

18. Jonkin patenttivaatimuksen 1–9 ja 11–17 mukainen anti-FcRH5-vasta-aine tai sen FcRH5:tä sitova vasta-ainefragmentti, jolloin FcRH5:tä sitova vasta-ainefragmentti on valittu ryhmästä, joka koostuu seuraavista: bis-Fab-, Fab-, Fab'-SH-, Fv-, scFv- ja (Fab')₂-fragmentit.

19. Jonkin patenttivaatimuksen 12–17 mukainen anti-FcRH5-vasta-aine tai sen FcRH5:tä sitova vasta-ainefragmentti, jolloin anti-FcRH5-vasta-aine tai sen FcRH5:tä sitova vasta-ainefragmentti sisältää yhden tai useamman raskasketjun vakiodomeenin ja jolloin kyseinen yksi tai useampi raskasketjun vakiodomeeni on valittu ensimmäisestä CH₂-domeenista (CH₂₁), ensimmäisestä CH₃-domeenista (CH₃₁), toisesta CH₂-domeenista (CH₂₂) ja toisesta CH₃-domeenista (CH₃₂).

20. Patenttivaatimuksen 19 mukainen anti-FcRH5-vasta-aine tai sen FcRH5:tä sitova vasta-ainefragmentti, jossa vähintään yksi yhden tai useamman raskasketjun vakiodomeenin joukosta on yhdistetty pariaksi toisen raskasketjun vakiodomeenin kanssa.

21. Patenttivaatimuksen 20 mukainen anti-FcRH5-vasta-aine tai sen FcRH5:tä sitova vasta-ainefragmentti, jossa CH₃₁ ja CH₃₂ käsittävät kumpikin ulkoneman (P₁) tai syvennyksen (C₁) ja jolloin P₁ tai C₁ CH₃₁:ssa voidaan sijoittaa C₁:een tai vastaavasti P₁:een CH₃₂:ssa.

22. Patenttivaatimuksen 21 mukainen anti-FcRH5-vasta-aine tai sen FcRH5:tä sitova vasta-ainefragmentti, jossa CH₃₁ ja CH₃₂ kohtaavat P₁:n ja C₁:n välisessä rajapinnassa.

23. Patenttivaatimuksen 21 tai 22 mukainen anti-FcRH5-vasta-aine tai sen FcRH5:tä sitova vasta-ainefragmentti, jossa P₁ käsittää EU-numeroinnin mukaisen T366W-substituutiomutaation.

24. Jonkin patenttivaatimuksen 21–23 mukainen anti-FcRH5-vasta-aine tai sen FcRH5:tä sitova vasta-ainefragmentti, jossa C₁ käsittää EU-numeroinnin mukaiset T366S-, L368A- ja Y407V-substituutiomutaatiot.

25. Yksi tai useampi eristetty nukleinihappo, joka koodittaa jonkin patenttivaatimuksen 1–24 mukaista anti-FcRH5-vasta-ainetta tai FcRH5:tä sitovaa vasta-ainefragmenttiä.

26. Yksi tai useampi vektori, joka käsittää yhden tai useamman patenttivaatimuksen 25

mukaisen eristetyn nukleinihapon.

27. Immunokonjugaatti, joka käsittää jonkin patenttivaatimuksen 1–24 mukaista anti-FcRH5-vasta-ainetta tai sen FcRH5:tä sitovaa vasta-ainefragmenttiä sekä sytotoksista ainetta.

28. Koostumus, joka käsittää jonkin patenttivaatimuksen 1–24 mukaista anti-FcRH5-vasta-ainetta tai sen FcRH5:tä sitovaa vasta-ainefragmenttiä ja joka käsittää lisäksi farmaseuttisesti hyväksyttävää apuainetta tai laimennusainetta.

29. Patenttivaatimuksen 28 mukainen koostumus, jolloin koostumus käsittää lisäksi PD-1-akselin sitoutumisantagonistia tai muuta terapeutista ainetta.

30. Patenttivaatimuksen 29 mukainen koostumus, jossa PD-1-akselin sitoutumisantagonisti valitaan ryhmästä, joka koostuu seuraavista: PD-L1-sitoutumisantagonisti, PD-1-sitoutumisantagonisti ja PD-L2-sitoutumisantagonisti.

31. Patenttivaatimuksen 30 mukainen koostumus, jossa PD-1-akselin sitoutumisantagonisti on PD-L1-sitoutumisantagonisti, jolloin valinnaisesti PD-L1-sitoutumisantagonisti valitaan ryhmästä, joka koostuu seuraavista: MPDL3280A (atetsolitsumabi), MDX-1105, MEDI4736 (durvalumabi) ja MSB0010718 (avelumabi), jolloin valinnaisesti PD-L1-sitoutumisantagonisti on MPDL3280A (atetsolitsumabi).

32. Patenttivaatimuksen 30 mukainen koostumus, jossa PD-1-akselin sitoutumisantagonisti on PD-1-sitoutumisantagonisti, jolloin valinnaisesti PD-1-sitoutumisantagonisti valitaan ryhmästä, joka koostuu seuraavista: MDX 1106 (nivolumabi), MK-3475 (pembrolitsumabi), MEDI-0680 (AMP-514), PDR001 ja REGN2810.

33. Patenttivaatimuksen 30 mukainen koostumus, jossa PD-1-akselin sitoutumisantagonisti on PD-L2-sitoutumisantagonisti, jolloin valinnaisesti PD-L2-sitoutumisantagonisti on vasta-aine tai immuoadhesiini.

34. Jonkin patenttivaatimuksen 1–24 mukainen anti-FcRH5-vasta-aine tai sen FcRH5:tä sitova vasta-ainefragmentti käytettäväksi FcRH5-positiivisen syövän hoidossa tai sen etenemisen viivyttämisessä sen tarpeessa olevassa kohteessa.

35. Jonkin patenttivaatimuksen 1–24 mukainen anti-FcRH5-vasta-aine tai sen FcRH5:tä sitova vasta-ainefragmentti käytettäväksi immuunitoiminnan tehostamisessa kohteessa, jolla on FcRH5-positiivinen syöpä.

36. Anti-FcRH5-vasta-aine tai sen FcRH5:tä sitova vasta-ainefragmentti käytettäväksi patenttivaatimuksen 34 tai 35 mukaisesti, jolloin FcRH5-positiivinen syöpä on B-solusyöpä.

37. Anti-FcRH5-vasta-aine tai sen FcRH5:tä sitova vasta-ainefragmentti käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksen 34–36 mukaisesti, jolloin anti-FcRH5-vasta-ainetta tai sen

FcRH5:tä sitovaa vasta-ainefragmenttiä annetaan kohteeseen annostuksessa, joka on noin 0,01 mg/kg/viikko – noin 50 mg/kg/viikko.

38. Anti-FcRH5-vasta-aine tai sen FcRH5:tä sitova vasta-ainefragmentti käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksen 34–37 mukaisesti, jolloin anti-FcRH5-vasta-ainetta tai sen FcRH5:tä sitovaa vasta-ainefragmenttiä annetaan kohteeseen PD-1-akselin sitoutumisantagonistin ja/tai muun terapeuttisen aineen kanssa.

39. Anti-FcRH5-vasta-aine tai sen FcRH5:tä sitova vasta-ainefragmentti käytettäväksi patenttivaatimuksen 38 mukaisesti, jolloin PD-1-akselin sitoutumisantagonistia ja/tai muuta terapeuttista ainetta annetaan ennen anti-FcRH5-vasta-aineen tai sen FcRH5:tä sitovan vasta-ainefragmentin antamista, samanaikaisesti sen kanssa tai sen jälkeen.

40. Anti-FcRH5-vasta-aine tai sen FcRH5:tä sitova vasta-ainefragmentti käytettäväksi patenttivaatimuksen 38 tai 39 mukaisesti, jolloin PD-1-akselin sitoutumisantagonisti valitaan ryhmästä, joka koostuu seuraavista: PD-L1-sitoutumisantagonisti, PD-1-sitoutumisantagonisti ja PD-L2-sitoutumisantagonisti.

41. Anti-FcRH5-vasta-aine tai sen FcRH5:tä sitova vasta-ainefragmentti käytettäväksi patenttivaatimuksen 40 mukaisesti, jolloin PD-1-akselin sitoutumisantagonisti on PD-L1-sitoutumisantagonisti, jolloin valinnaisesti PD-L1-sitoutumisantagonisti valitaan ryhmästä, joka koostuu seuraavista: MPDL3280A (atetsolitsumabi), MDX-1105, MEDI4736 (durvalumabi) ja MSB0010718 (avelumabi), jolloin valinnaisesti PD-L1-sitoutumisantagonisti on MPDL3280A (atetsolitsumabi).

42. Anti-FcRH5-vasta-aine tai sen FcRH5:tä sitova vasta-ainefragmentti käytettäväksi patenttivaatimuksen 40 mukaisesti, jolloin PD-1-akselin sitoutumisantagonisti on PD-1-sitoutumisantagonisti, jolloin valinnaisesti PD-1-sitoutumisantagonisti valitaan ryhmästä, joka koostuu seuraavista: MDX 1106 (nivolumabi), MK-3475 (pembrolitsumabi), MEDI-0680 (AMP-514), PDR001 ja REGN2810.

43. Anti-FcRH5-vasta-aine tai sen FcRH5:tä sitova vasta-ainefragmentti käytettäväksi patenttivaatimuksen 40 mukaisesti, jolloin PD-1-akselin sitoutumisantagonisti on PD-L2-sitoutumisantagonisti, jolloin valinnaisesti PD-L2-sitoutumisantagonisti on vasta-aine tai immuunoadhesiini.