



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20200551 T1



HR P20200551 T1

(12) **PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTEJEVA
EUROPSKOG PATENTA**

(51) MKP:

C07K 16/28 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 10.07.2020.

(21) Broj predmeta: P20200551T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 04.04.2020.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2016066353
Datum podnošenja međunarodne prijave: 08.07.2016.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 16739079.8
Datum podnošenja europske prijave patenta: 08.07.2016.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2017009258
Datum međunarodne objave: 19.01.2017.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3319993 A1
Datum objave europske prijave patenta: 16.05.2018.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3319993 B1
Datum objave europskog patenta: 15.01.2020.

(31) Broj prve prijave: PCT/EP2015/065900 (32) Datum podnošenja prve prijave: 10.07.2015. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: WO
201662278283 P 13.01.2016. US

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

Genmab A/S, Kalvebod Brygge 43, 1560 Copenhagen V, DK
Julia Boshuizen, Legmeerstraat 83-2, 1058-NC Amsterdam, NL
Kirstine Jacobsen, Jagtvej 40, 5000 Odense, DK
Esther Breij, Uppsalalaan 15, 3584 CT Utrecht, NL
Louise Koopman, Uppsalalaan 15, 3584 CT Utrecht, NL
David Satijn, Uppsalalaan 15, 3584 CT Utrecht, NL
Edward Van Den Brink, Uppsalalaan 15, 3584 CT Utrecht, NL
Dennis Verzijl, Uppsalalaan 15, 3584 CT Utrecht, NL
Rob De Jong, Uppsalalaan 15, 3584 CT Utrecht, NL
Riemke Van Dijkhuizen Radersma, Uppsalalaan 15, 3584 CT Utrecht, NL
Daniel Peeper, Anton de Langelaan 2, 1183 DN Amstelveen, NL
Henrik Jørn Ditzel, Søgade 4, 8660 Skanderborg, DK
Paul Parren, Werdorperwaard 17, 3984 PR Odijk, NL
CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(74) Zastupnik:

(54) Naziv izuma: **AXL-SPECIFIČNI KONJUGATI PROTUTIJELO-LIJEK ZA LIJEČENJE RAKA**

HR P20200551 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Konjugat protutijelo-lijek (ADC - engl. antibody-drug conjugate), **naznačen time, da** obuhvaća protutijelo koje se veže na ljudski AXL i služi za liječenje raka koji je otporan na najmanje jedno terapijsko sredstvo odabrano iz skupine koja se sastoji od sljedećih: inhibitor kinaze tirozina, inhibitor kinaze serina/treonina, i kemoterapijsko sredstvo, pri čemu ADC obuhvaća najmanje jedno područje vezanja koje sadrži VH područje sa sekvencama CDR1, CDR2 i CDR3 od SEQ ID br. 36, 37 odnosno 38, za pojedino CD-područje; te VL područje sa sekvencama CDR1, CDR2 i CDR3 od SEQ ID br. 39, GAS odnosno 40, za pojedino CD-područje.
2. ADC za uporabu prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time, da** je inhibitor kinaze tirozina odabran iz skupine koja se sastoji od sljedećih: erlotinib, afatinib, gefitinib, lapatinib, osimertinib, rociletinib, imatinib, sunitinib, krizotinib, midostaurin (PKC412) i kvizartinib (AC220).
3. ADC za uporabu prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time, da** je inhibitor kinaze serina/treonina BRAF-inhibitor ili MEK-inhibitor.
4. ADC za uporabu prema patentnom zahtjevu 3, **naznačen time, da:**
 - (a) BRAF-inhibitor je odabran iz skupine koja se sastoji od sljedećih: vemurafenib (PLX4032), dabrafenib, te terapijski djelotvoran analog ili derivat od bilo kojega od njih, primjerice PLX4720;
 - (b) MEK-inhibitor je odabran iz skupine koja se sastoji od sljedećih: trametinib i selumetinib (AZD6244), te terapijski djelotvoran analog ili derivat od bilo kojega od njih.
5. ADC za uporabu prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time, da** je kemoterapijsko sredstvo odabrano iz skupine koja se sastoji od sljedećih: paklitaksel, docetaksel, cisplatin, metformin, doksorubicin, etopozid, karboplatin ili njihove kombinacije.
6. ADC za uporabu prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačen time, da:**
 - (a) inhibitor kinaze tirozina je odabran od antagonista receptora epidermalnog faktora rasta (EGFR - engl. epidermal growth factor receptor), HER2-antagonista, ALK-inhibitora i FLT3-inhibitora, ili od kombinacije bilo kojega od njih;
 - (b) inhibitor kinaze serina/treonina je odabran od BRAF-inhibitora i MEK-inhibitora, ili od njihove kombinacije;
 - (c) kemoterapijsko sredstvo je odabrano od sljedećih: paklitaksel, docetaksel, cisplatin, metformin, doksorubicin, etopozid, karboplatin ili njihova kombinacija.
7. ADC za uporabu prema patentnom zahtjevu 6, **naznačen time, da:**
 - (a) inhibitor kinaze tirozina je EGFR-inhibitor;
 - (b) inhibitor kinaze serina/treonina je BRAF-inhibitor; i
 - (c) kemoterapijsko sredstvo je taksan.
8. ADC za uporabu prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačen time, da** rak je jedan rak koji eksprimira AXL.
9. ADC za uporabu prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačen time, da** je rak odabran od sljedećih: melanom, rak ne-malih stanica pluća (NSCLC), rak cerviksa, karcinom rožnatih stanica glave i vrata (SCCHN), rak dojke, gastrointestinalni stromalni tumor (GIST), renalni rak, rak prostate, neuroblastom, rak gušterače, rak jednjaka, rabdomiosarkom, akutna mijeloidna leukemija (AML), ili kronična mijeloidna leukemija (CML).
10. ADC za uporabu prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačen time, da** se upotrebljava u kombinaciji s terapijskim sredstvom, pri čemu se ADC i terapijsko sredstvo primjenjuju istovremeno, odvojeno ili uzastopno.
11. ADC za uporabu prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačen time, da** se upotrebljava u liječenju NSCLC koji je otporan na EGFR-inhibitorski agens, primjerice erlotinib.
12. ADC za uporabu prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačen time, da** se upotrebljava u liječenju melanoma koji je otporan na vemurafenib.
13. ADC za uporabu prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačen time, da** se upotrebljava u liječenju raka cerviksa koji je otporan na paklitaksel ili na njegov terapijski djelotvoran analog ili derivat, kao primjerice docetaksel.
14. ADC za uporabu prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačen time, da** ADC obuhvaća citotoksični agens, kemoterapijski lijek ili radioizotop povezan s protutijelom.
15. ADC za uporabu prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačen time, da** dio terapijske skupine je citotoksični agens, prema potrebi povezan na ADC preko poveziča.
16. ADC za uporabu prema patentnom zahtjevu 15, **naznačen time, da** je citotoksični agens povezan s protutijelom preko poveziča koji se može cijepati, kao primjerice N-sukcinimidil-4-(2-piridilditio)-pentanoat (SSP), maleimidokaproil-valin-citrulin-p-aminobenziloksikarbonil (mc-vc-PAB) ili AV-1 K-lock valin-citrulin.
17. ADC za uporabu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 15 do 16, **naznačen time, da** je citotoksični agens povezan s protutijelom preko poveziča koji se ne može cijepati, kao primjerice sukcinimidil-4-(N-maleimidometil)cikloheksan-1-karboksilat (MCC) ili maleimidokaproil (MC).

18. ADC za uporabu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 15 do 17, **naznačen time, da** je citotoksični agens odabran iz skupine koja se sastoji od DNK-ciljanih sredstava, naime DNK-alkilatora i križnih povezičava, kao primjerice kaliheamicin, duokarmicin, rahelmicin (CC-1065), pirolo[2,1-c][1,4]benzodiazepini (PBD-ovi), i indolinobenzodiazepin (IGN); sredstva koja ciljaju na mikrotubule, kao što je primjerice duostatin, duostatin-3, auristatin, primjerice monometilauristatin E (MMAE) i monometilauristatin F (MMAF), dolastatin, majtanzin, N(2')-deacetil-N(2')-(3-merkaptio-1-oksopropil)-majtanzin (DM1), i tubulizin; te analozi nukleozida; ili njihovi analozi, derivati ili predlijekovi.
19. ADC za uporabu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 15 do 18, **naznačen time, da:**
- (a) povezičav se može cijepati i citotoksični agens ima kapacitet uništenja nesudionika (engl. bystander);
 - (b) povezičav se može cijepati i citotoksični agens nema kapacitet ubijanja nesudionika;
 - (c) povezičav se ne može cijepati i citotoksični agens ima kapacitet ubijanja nesudionika;
 - (d) povezičav se ne može cijepati i citotoksični agens nema kapacitet ubijanja nesudionika.
20. ADC za uporabu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 15 do 19, **naznačen time, da** je povezičav mc-vc-PAB i citotoksični agens je MMAE.
21. ADC za uporabu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 15 do 19, **naznačen time, da** povezičav je SSP i citotoksični agens je DM1.
22. ADC za uporabu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 15 do 19, **naznačen time, da** lijek je duostatin-3.
23. ADC za uporabu prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačen time, da** je sekvenca aminokiseline ljudskog AXL specificirana u SEQ ID br. 130.
24. ADC za uporabu prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačen time, da** se veže na AXL majmuna cinomolgusa kao što je specificirano u SEQ ID br. 147.
25. ADC za uporabu prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačen time, da** protutijelo obuhvaća najmanje jedno područje vezanja koje sadrži VH područje koje je barem 90%, barem 95%, barem 97%, barem 99%, identično sa SEQ ID br. 1, i VL područje koje je barem 90%, barem 95%, barem 97%, barem 99%, identično sa SEQ ID br. 2 [107].
26. ADC za uporabu prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačen time, da** najmanje jedno područje vezanja sadrži VH područje koje obuhvaća SEQ ID br. 1 i VL područje koje obuhvaća SEQ ID br. 2 [107].
27. ADC za uporabu prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačen time, da:**
- protutijelo obuhvaća najmanje jedno područje vezanja koje sadrži VH područje sa sekvencama CDR1, CDR2 i CDR3 od SEQ ID br. 36, 37 odnosno 38; i VL područje sa sekvencama CDR1, CDR2 i CDR3 od SEQ ID br. 39, GAS odnosno 40 [107],
 - povezičav je mc-vc-PAB, i
 - citotoksični agens je MMAE.
28. ADC za uporabu prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačen time, da** se protutijelo veže s epitopom na AXL, pri čemu se epitop prepoznaje putem bilo kojeg od protutijela definiranog u patentnom zahtjevu 19.
29. ADC za uporabu prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačen time, da** se protutijelo veže na epitop unutar domene Ig1 od AXL, dok epitop obuhvaća ili mu je potrebna jedna ili više aminokiselina koje odgovaraju pozicijama L121 do Q129 ili T112 do Q124 od ljudskog AXL.
30. ADC za uporabu prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačen time, da** protutijelo obuhvaća teški lanac od izotipa koji je odabran iz skupine koja se sastoji od sljedećih: IgG1, IgG2, IgG3 i IgG4.
31. ADC za uporabu prema patentnom zahtjevu 30, **naznačen time, da** izotip je IgG1, opcionalno alotip IgG1m(f).
32. ADC za uporabu prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačen time, da** se radi o monoklinalnom protutijelu pune duljine, kao primjerice monoklinalnom protutijelu pune duljine IgG1,κ-protutijelu.
33. ADC za uporabu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 32, **naznačen time, da** protutijelo je protutijelo nedovoljne efektorske funkcije, stabilizirano IgG4-protutijelo ili monovalentno protutijelo.
34. ADC za uporabu prema patentnom zahtjevu 33, **naznačen time, da** je teški lanac modificiran tako, da je cjelokupno zglobno područje izbačeno.
35. ADC za uporabu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 33 i 34, **naznačen time, da** je sekvenca protutijela modificirana tako, da ona ne obuhvaća niti jedno prihvatno mjesto za N-povezanu glikozilaciju.
36. ADC za uporabu prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačen time, da** se radi o protutijelu koje je protutijelo jednostrukog lanca.
37. ADC za uporabu prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačen time, da** se radi o protutijelu koje je bispecifično protutijelo i koje sadrži prvo područje vezanja protutijela u skladu s bilo kojim od prethodnih patentnih zahtjeva, i drugo područje vezanja koje se veže na različiti cilj ili epitop, nego što je od prvog područja vezanja.