

RU 2019138710 A



(19) RU (11) 2019 138 710⁽¹³⁾ A

(51) МПК
C07K 16/28 (2006.01)
C12N 5/10 (2006.01)
C12N 15/13 (2006.01)
C12N 15/63 (2006.01)
C12P 21/08 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2019138710, 31.05.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
02.06.2017 US 62/514,574;
20.04.2018 US 62/660,908

(43) Дата публикации заявки: 12.07.2021 Бюл. № 20

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 09.01.2020

(86) Заявка РСТ:
IB 2018/053908 (31.05.2018)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2018/220584 (06.12.2018)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Большая Спасская, д. 25,
строение 3, ООО "Юридическая фирма
Городисский и Партнеры"

(71) Заявитель(и):
ПФАЙЗЕР ИНК. (US)

(72) Автор(ы):
ДЕТТЛИНГ, Даниэль Элизабет (US),
КРИШНАМУРТИ, Вина (US),
ПОУЛСЕН, Кристиан Тодд (US),
СОММЕР, Сесар Адольфо (US),
ЙЕУНГ, Йик Энди (US)

(54) АНТИТЕЛА, СПЕЦИФИЧНЫЕ К FLT3, И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(57) Формула изобретения

1. Выделенное антитело, которое специфически связывается с Fms-подобной тирозинкиназой 3 (FLT3), где антитело содержит

(а) вариабельную область (VH) тяжелой цепи, содержащую (i) область 1, определяющую комплементарность VH (CDR1), содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 37, 38 или 39; (ii) VH CDR2, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 40 или 41; и (iii) VH CDR3, содержащую последовательность представленную в SEQ ID NO: 42; и

вариабельную область (VL) легкой цепи, содержащую (i) VL CDR1, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 144; (ii) VL CDR2, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 145; и (iii) VL CDR3, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 146; или

(b) вариабельную область (VH) тяжелой цепи, содержащую (i) область 1, определяющую комплементарность VH (CDR1), содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 43, 44 или 45; (ii) VH CDR2, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 46 или 47; и (iii) VH CDR3, содержащую последовательность представленную в SEQ ID NO: 48; и вариабельную область (VL) легкой цепи, содержащую (i) VL CDR1, содержащую последовательность,

содержащую последовательность представленную в SEQ ID NO: 107; и вариабельную область (VL) легкой цепи, содержащую (i) VL CDR1, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 177; (ii) VL CDR2, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 178; и (iii) VL CDR3, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 179; или

(ee) вариабельную область (VH) тяжелой цепи, содержащую (i) область 1, определяющую комплементарность VH (CDR1), содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 102, 103 или 104; (ii) VH CDR2, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 255 или 106; и iii) VH CDR3, содержащую последовательность представленную в SEQ ID NO: 107; и вариабельную область (VL) легкой цепи, содержащую (i) VL CDR1, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 275; (ii) VL CDR2, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 259; и (iii) VL CDR3, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 264; или

(ff) вариабельную область (VH) тяжелой цепи, содержащую (i) область 1, определяющую комплементарность VH (CDR1), содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 138, 139, или 140; (ii) VH CDR2, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 255 или 106; и iii) VH CDR3, содержащую последовательность представленную в SEQ ID NO: 107; и вариабельную область (VL) легкой цепи, содержащую (i) VL CDR1, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 275; (ii) VL CDR2, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 259; и (iii) VL CDR3, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 264.

2. Выделенное антитело, которое специфически связывается с Fms-подобной тирозинкиназой 3 (FLT3), где антитело содержит:

(a) область VH, содержащую последовательность VH, представленную в SEQ ID NO: 2; и область VL, содержащую последовательность VL, представленную в SEQ ID NO: 1; или

(b) область VH, содержащую последовательность VH, представленную в SEQ ID NO: 4, и область VL, содержащую последовательность VL, представленную в SEQ ID NO: 3; или

(c) область VH, содержащую последовательность VH, представленную в SEQ ID NO: 6, и область VL, содержащую последовательность VL, представленную в SEQ ID NO: 5; или

(d) область VH, содержащую последовательность VH, представленную в SEQ ID NO: 8, и область VL, содержащую последовательность VL, представленную в SEQ ID NO: 7; или

(e) область VH, содержащую последовательность VH, представленную в SEQ ID NO: 10, и область VL, содержащую последовательность VL, представленную в SEQ ID NO: 9; или

(f) область VH, содержащую последовательность VH, представленную в SEQ ID NO: 12, и область VL, содержащую последовательность VL, представленную в SEQ ID NO: 11; или

(g) область VH, содержащую последовательность VH, представленную в SEQ ID NO: 14, и область VL, содержащую последовательность VL, представленную в SEQ ID NO: 13; или

(h) область VH, содержащую последовательность VH, представленную в SEQ ID NO: 16, и область VL, содержащую последовательность VL, представленную в SEQ ID NO: 15; или

(i) область VH, содержащую последовательность VH, представленную в SEQ ID NO:

- (z) область VH, содержащую последовательность VH, представленную в SEQ ID NO: 219, и область VL, содержащую последовательность VL, представленную в SEQ ID NO: 218; или
- (aa) область VH, содержащую последовательность VH, представленную в SEQ ID NO: 221, и область VL, содержащую последовательность VL, представленную в SEQ ID NO: 220; или
- (bb) область VH, содержащую последовательность VH, представленную в SEQ ID NO: 223, и область VL, содержащую последовательность VL, представленную в SEQ ID NO: 222; или
- (cc) область VH, содержащую последовательность VH, представленную в SEQ ID NO: 225, и область VL, содержащую последовательность VL, представленную в SEQ ID NO: 224; или
- (dd) область VH, содержащую последовательность VH, представленную в SEQ ID NO: 227, и область VL, содержащую последовательность VL, представленную в SEQ ID NO: 226; или
- (ee) область VH, содержащую последовательность VH, представленную в SEQ ID NO: 229, и область VL, содержащую последовательность VL, представленную в SEQ ID NO: 228; или
- (ff) область VH, содержащую последовательность VH, представленную в SEQ ID NO: 231, и область VL, содержащую последовательность VL, представленную в SEQ ID NO: 230; или
- (gg) область VH, содержащую последовательность VH, представленную в SEQ ID NO: 233, и область VL, содержащую последовательность VL, представленную в SEQ ID NO: 232.

3. Выделенное антитело по п.1, отличающееся тем, что антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую (i) область 1, определяющую комплементарность VH (CDR1), содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 49, 44 или 50; (ii) VH CDR2 содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 51 или 52; и (iii) VH CDR3 содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 53; и вариабельную область (VL) легкой цепи, содержащую (i) VL CDR1, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 150; (ii) VL CDR2, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 151; и (iii) VL CDR3, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 152.

4. Выделенное антитело по п.1, отличающееся тем, что антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую (i) область 1, определяющую комплементарность VH (CDR1), содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 90, 91 или 92; (ii) VH CDR2 содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 93 или 94; и (iii) VH CDR3 содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 95; и вариабельную область (VL) легкой цепи, содержащую (i) VL CDR1, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 171; (ii) VL CDR2, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 172; и (iii) VL CDR3, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 173.

5. Выделенное антитело по п.1, отличающееся тем, что антитело содержит последовательность VH, представленную в SEQ ID NO: 6, и область VL, содержащую последовательность VL, представленную в SEQ ID NO: 5.

6. Выделенное антитело по п.1, отличающееся тем, что антитело содержит последовательность VH, представленную в SEQ ID NO: 20, и область VL, содержащую последовательность VL, представленную в SEQ ID NO: 19.

7. Биспецифическое антитело, отличающееся тем, что биспецифическое антитело представляет собой полноразмерное антитело, содержащее:

первый вариабельный домен биспецифического антитела, специфически связывающийся с FLT3, и содержащий:

(а) область 1, определяющую комплементарность VH (CDR1), содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 102, 103 или 104; (ii) VH CDR2, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 105 или 106; и iii) VH CDR3, содержащую последовательность представленную в SEQ ID NO: 107; и вариабельную область (VL) легкой цепи, содержащую (i) VL CDR1, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 177; (ii) VL CDR2, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 178; и (iii) VL CDR3, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 179,

(b) область 1, определяющую комплементарность VH (CDR1), содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 102, 103 или 104; (ii) VH CDR2, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 255 или 106; и iii) VH CDR3, содержащую последовательность представленную в SEQ ID NO: 107; и вариабельную область (VL) легкой цепи, содержащую (i) VL CDR1, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 177; (ii) VL CDR2, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 178; и (iii) VL CDR3, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 179,

(c) область 1, определяющую комплементарность VH (CDR1), содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 102, 103 или 104; (ii) VH CDR2, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 255 или 106; и iii) VH CDR3, содержащую последовательность представленную в SEQ ID NO: 107; и вариабельную область (VL) легкой цепи, содержащую (i) VL CDR1, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 275; (ii) VL CDR2, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 259; и (iii) VL CDR3, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 264, или

(d) область 1, определяющую комплементарность VH (CDR1), содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 138, 139 или 140; (ii) VH CDR2, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 255 или 106; и iii) VH CDR3, содержащую последовательность представленную в SEQ ID NO: 107; и вариабельную область (VL) легкой цепи, содержащую (i) VL CDR1, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 275; (ii) VL CDR2, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 259; и (iii) VL CDR3, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 264,

и, содержащее второй вариабельный домен биспецифического антитела, специфически связывающегося с CD3, и содержащий:

вариабельную область (VH) тяжелой цепи, содержащую (i) область 1, определяющую комплементарность VH (CDR1), содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 285, 286 или 287; (ii) VH CDR2, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 288 или 289; и iii) VH CDR3, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 290; и вариабельную область (VL) легкой цепи, содержащую (i) VL CDR1, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 291; (ii) VL CDR2, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 292; и (iii) VL CDR3, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 234.

8. Биспецифическое антитело, отличающееся тем, что биспецифическое антитело представляет собой полноразмерное антитело, содержащее:

первый вариабельный домен биспецифического антитела, специфически

связывающийся с FLT3, и содержащий:

(а) область VH, содержащую последовательность VH, представленную в SEQ ID NO: 24, и область VL, содержащую последовательность VL, представленную в SEQ ID NO: 23,

(б) область VH, содержащую последовательность VH, представленную в SEQ ID NO: 215, и область VL, содержащую последовательность VL, представленную в SEQ ID NO: 214,

(с) область VH, содержащую последовательность VH, представленную в SEQ ID NO: 229, и область VL, содержащую последовательность VL, представленную в SEQ ID NO: 228,

(д) область VH, содержащую последовательность VH, представленную в SEQ ID NO: 231, и область VL, содержащую последовательность VL, представленную в SEQ ID NO: 230, или

(е) область VH, содержащую последовательность VH, представленную в SEQ ID NO: 233, и область VL, содержащую последовательность VL, представленную в SEQ ID NO: 232, и

второй вариабельный домен биспецифического антитела, специфически связывающегося с CD3, и содержащий:

область VH, содержащую последовательность VH, представленную в SEQ ID NO: 282, и область VL, содержащую последовательность VL, представленную в SEQ ID NO: 281.

9. Нуклеиновая кислота, кодирующая антитело по любому из пп.1–8.

10. Экспрессионный вектор, содержащий нуклеиновую кислоту по п.9.

11. Клетка–хозяин для получения антитела, содержащая нуклеиновую кислоту по п.9.

12. Антитело по любому из пп.1–8 для применения в качестве лекарственного средства.

13. Антитело по п.12, отличающееся тем, что лекарственное средство предназначено для применения при лечении связанного с FLT3 злокачественного новообразования, выбранного из группы, состоящей из множественной миеломы, злокачественного новообразования в плазматических клетках, лимфомы Ходжкина, нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием, болезни Калера и миеломатоза, лейкоза плазматических клеток, плазмоцитомы, В–клеточного пролимфоцитарного лейкоза, волосатоклеточного лейкоза, В–клеточной неходжкинской лимфомы (NHL), острого миелоидного лейкоза (AML), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), острого лимфоцитарного лейкоза (ALL), хронического миелоидного лейкоза (CML), фолликулярной лимфомы, лимфомы Беркитта, лимфомы маргинальной зоны, лимфомы мантийных клеток, крупноклеточной лимфомы, лимфобластной лимфомы из предшественников В–клеток, миелоидного лейкоза, макроглобулинемии Вальденстрема, диффузной крупноклеточной В–клеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, лимфомы маргинальной зоны, лимфомы лимфатической ткани, ассоциированной со слизистой, мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы, лимфомы мантийных клеток, лимфомы Беркита, первичной медиастинальной (тимусной) крупноклеточной В–клеточной лимфомы, лимфоплазмацитарной лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема, нодальной В–клеточной лимфомы маргинальной зоны, селезеночной лимфомы маргинальной зоны, интраваскулярной крупноклеточной В–клеточной лимфомы, первичной эфузионной лимфомы, лимфоматоидного гранулематоза, Т–клеточной, богатой гистиоцитами крупноклеточной В–клеточной лимфомы, первичной лимфомы центральной нервной системы, первичной кожной диффузной крупноклеточной В–клеточной лимфомы (leg type), EBV–положительной диффузной

крупноклеточной В–клеточной лимфомы пожилых людей, диффузной крупноклеточной В–клеточной лимфомы, связанной с воспалением, внутрисосудистой крупноклеточной В–клеточной лимфомы, ALK–положительной крупноклеточной В–клеточной лимфомы, плазмобластной лимфомы, крупноклеточной В–клеточной лимфомы, возникающей при HHV8–ассоциированной многоцентровой болезни Кастлмана, В–клеточной лимфомы, не классифицированной с признаками, промежуточными между диффузной крупноклеточной В–клеточной лимфомой и лимфомой Беркитта, В–клеточной лимфомы, не классифицированной с признаками, промежуточными между диффузной крупноклеточной В–клеточной лимфомой и классической лимфомой Ходжкина и других злокачественных новообразований, связанных с гемопоэтическими клетками.

14. Способ лечения острого миелоидного лейкоза (AML) у нуждающегося в этом пациента, включающий:

- а. предоставление антитела по любому из пп.7–8; и
- б. введение указанного антитела указанному пациенту.

15. Фармацевтическая композиция для лечения состояния, связанного со злокачественными клетками, экспрессирующими FLT3, у пациента, содержащая эффективное количество антитела по любому из пп.7–8 и фармацевтически приемлемый носитель.

16. Способ лечения состояния, связанного со злокачественными клетками, экспрессирующими FLT3, у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества антитела по любому из пп.7–8 или фармацевтической композиции по п.15.

17. Способ по п.16, отличающийся тем, что состояние представляет собой злокачественное новообразование.

18. Способ по п.17, отличающийся тем, что злокачественное новообразование представляет собой злокачественное новообразование, связанное с FLT3, выбранное из группы, состоящей из множественной миеломы, злокачественного новообразования в плазматических клетках, лимфомы Ходжкина, нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием, болезни Калера и миеломатоза, лейкоза плазматических клеток, плазмоцитомы, В–клеточного пролимфоцитарного лейкоза, волосатоклеточного лейкоза, В–клеточной неходжкинской лимфомы (NHL), острого миелоидного лейкоза (AML), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), острого лимфоцитарного лейкоза (ALL), хронического миелоидного лейкоза (CML), фолликулярной лимфомы, лимфомы Беркитта, лимфомы маргинальной зоны, лимфомы мантийных клеток, крупноклеточной лимфомы, лимфобластной лимфомы из предшественников В–клеток, миелоидного лейкоза, макроглобулинемии Вальденстрема, диффузной крупноклеточной В–клеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, лимфомы маргинальной зоны, лимфомы лимфатической ткани, ассоциированной со слизистой, мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы, лимфомы мантийных клеток, лимфомы Беркита, первичной медиастинальной (тимусной) крупноклеточной В–клеточной лимфомы, лимфоплазмацитарной лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема, нодальной В–клеточной лимфомы маргинальной зоны, селезеночной лимфомы маргинальной зоны, интраваскулярной крупноклеточной В–клеточной лимфомы, первичной эфузионной лимфомы, лимфоматоидного гранулематоза, Т–клеточной, богатой гистиоцитами крупноклеточной В–клеточной лимфомы, первичной лимфомы центральной нервной системы, первичной кожной диффузной крупноклеточной В–клеточной лимфомы (leg type), EBV–положительной диффузной крупноклеточной В–клеточной лимфомы пожилых людей, диффузной крупноклеточной В–клеточной лимфомы, связанной с воспалением, внутрисосудистой крупноклеточной В–клеточной лимфомы, ALK–положительной крупноклеточной В–клеточной лимфомы, плазмобластной лимфомы, крупноклеточной В–клеточной

лимфомы, возникающей при ННВ8–ассоциированной многоцентровой болезни Кастлмана, В–клеточной лимфомы, не классифицированной с признаками, промежуточными между диффузной крупноклеточной В–клеточной лимфомой и лимфомой Беркитта, В–клеточной лимфомы, не классифицированной с признаками, промежуточными между диффузной крупноклеточной В–клеточной лимфомой и классической лимфомой Ходжкина и других злокачественных новообразований, связанных с гемопоэтическими клетками.

19. Способ ингибиования роста или прогрессирования опухоли у пациента, у которого есть злокачественные клетки, экспрессирующие FLT3, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтической композиции по п.15.

20. Способ ингибиования метастазирования злокачественных клеток, экспрессирующих FLT3, у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтической композиции по п.15.

21. Способ индукции регрессии опухоли у пациента, у которого есть злокачественные клетки, экспрессирующие FLT3, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтической композиции по п.15.

22. Способ по любому из пп.16–21, отличающийся тем, что способ дополнительно включает введение эффективного количества второго терапевтического агента.

23. Способ по п.22, отличающийся тем, что второй терапевтический агент представляет собой цитокин, TNF– α (фактор некроза опухоли альфа), ингибитор РАР (фосфатаза фосфатидной кислоты), онколитический вирус, ингибитор киназы, ингибитор IDO (индолеамин–пиррол 2,3–диоксигеназа), ингибитор глутаминазы GLS1, CAR (химерный антигенный рецептор)–Т–клеточную терапию или Т–клеточную терапию, агонист TLR (Toll–подобный рецептор) или противоопухолевую вакцину.

24. Способ по п.23, отличающийся тем, что цитокин представляет собой IL–15.

25. Способ по п.23, отличающийся тем, что ингибитором киназы является мидостаурин, лестауртиниб, сорафениб, сунитиниб, квизартиниб, понатиниб, креноланиб, пальбоциклиб или гилтеритиниб.

26. Способ получения антитела, включающий культивирование клетки–хозяина по п.11 в условиях, которые приводят к производству антитела, и выделение антитела из клетки–хозяина или культуры.