



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20220767 T1

HR P20220767 T1

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

(51) MKP:

C07K 16/28 (2006.01)
A61K 35/14 (2015.01)
C07K 14/725 (2006.01)
C07K 14/705 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
C12N 5/0783 (2010.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 14.10.2022.

(21) Broj predmeta: P20220767T

(22) Datum podnošenja: 15.03.2014.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 19158368.1
Datum podnošenja europske prijave patenta: 15.03.2014.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3539986 A1
Datum objave europske prijave patenta: 18.09.2019.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3539986 B1
Datum objave europskog patenta: 13.04.2022.

(31) Broj prve prijave: 201361802629 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 16.03.2013. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US
201361838537 P 24.06.2013. US

(62) Broj i datum prvobitne prijave u slučaju podjele patenta: 14722469.5 15.03.2014.

(73) Nositelji patenta:

Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, CH
The Trustees of The University of Pennsylvania, 3600 Civic Center
Boulevard, 9th Floor, Philadelphia, PA 19104, US
(72) Izumitelji: **Jennifer Brogdon, Novartis Institutes for Biomedical Research, Inc., 250**
Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, US
Carl H. June, 409 Baird Road, Merion Station, PA 19066, US
Andreas Loew, Novartis Institutes for Biomedical Research Inc., 250
Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, US
Marcela Maus, c/o The Trustees of the University of Pennsylvania, 3160
Chestnut Street, Suite 200, Philadelphia, PA 19104, US
John Scholler, c/o The Trustees of the University of Pennsylvania, 3160
Chestnut Street, Suite 200, Philadelphia, PA 19104, US

(74) Zastupnik:

CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

**LIJEČENJE RAKA UPORABOM HUMANIZIRANOG KIMERNOG RECEPTORA ANTIGENA
ANTI-CD19**

HR P20220767 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Humanizirana domena koja veže anti-CD19, **naznačena time, da** je to humanizirano protutijelo ili njegov fragment, pri čemu navedena humanizirana domena koja veže anti-CD19, sadrži regiju lakog lanca koja određuje komplementarnost (LC CDR) 1, LC CDR2 i LC CDR3, i regiju teškog lanca koja određuje komplementarnost (HC CDR) 1, HC CDR2 i HC CDR3, od bilo kojeg aminokiselinskog slijeda SEQ ID NO: 1-12 domene koja veže anti-CD19, pri čemu su CDR regije definirane u skladu sa sustavom Kabat i/ili Chothia, te navedena humanizirana domena koja veže anti-CD19:
 - (i) jest scFv koji ima toplinsku stabilnost koja je za više od 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 11, 12, 13, 14 ili 15 stupnjeva Celzijusa veća nego što je to kod scFv iz SEQ ID NO: 59; i/ili
 - (ii) zadržava afinitet za humani CD19 od scFv koji ima aminokiselinski slijed SEQ ID NO: 59.
2. Humanizirana domena koja veže anti-CD19 prema patentnom zahtjevu 1, **naznačena time, da** navedena HC CDR1 ima aminokiselinski slijed SEQ ID NO: 19, navedena HC CDR2 ima aminokiselinski slijed odabran od SEQ ID NO: 21-23, navedena HC CDR3 ima aminokiselinski slijed SEQ ID NO: 24, navedena LC CDR1 ima aminokiselinski slijed SEQ ID NO: 25, navedena LC CDR2 ima aminokiselinski slijed SEQ ID NO: 26, i navedena LC CDR3 ima aminokiselinski slijed SEQ ID NO: 27.
3. Humanizirana domena koja veže anti-CD19 prema patentnom zahtjevu 1 ili 2, **naznačena time, da** humanizirana domena koja veže anti-CD19, sadrži:
 - (a) varijabilnu regiju lakog lanca:
 - (i) koja je opisana u aminokiselinskom slijedu bilo kojega od SEQ ID NO: 1-12; ili
 - (ii) koja sadrži aminokiselinski slijed koji ima najmanje jednu, dvije ili tri modifikacije, ali ne više od 30, 20 ili 10 modifikacija aminokiselinskog slijeda varijabilne regije lakog lanca, ostvarenih u bilo kojem od SEQ ID NO: 1-12, ili slijed koji je 95-99% istovjetan aminokiselinskom slijedu u bilo kojem od SEQ ID NO: 1-12; i/ili
 - (b) varijabilnu regiju teškog lanca:
 - (i) koja je opisana u aminokiselinskom slijedu bilo kojega od SEQ ID NO: 1-12; ili
 - (ii) koja sadrži aminokiselinski slijed koji ima najmanje jednu, dvije ili tri modifikacije ali ne više od 30, 20 ili 10 modifikacija aminokiselinskog slijeda varijabilne regije teškog lanca, ostvarenih u bilo kojem od SEQ ID NO: 1-12, ili slijed koji je 95-99% istovjetan aminokiselinskom slijedu u bilo kojem od SEQ ID NO: 1-12.
4. Humanizirana domena koja veže anti-CD19 prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 3, **naznačena time, da** navedena humanizirana domena koja veže anti-CD19, jest scFv.
5. Izolirana molekula kimernog receptora antigena (CAR), **naznačena time, da** sadrži humaniziranu domenu koja veže anti-CD19, prema definiciji u bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 4, transmembransku domenu, i unutarstaničnu signalnu domenu.
6. Izolirana CAR molekula prema patentnom zahtjevu 5, **naznačena time, da** transmembranska domena:
 - (i) je od proteina odabranog iz skupine koju čine alfa, beta ili zeta lanac receptora T stanice, CD28, CD3 epsilon, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137 i CD154;
 - (ii) sadrži slijed SEQ ID NO: 15;
 - (iii) sadrži aminokiselinski slijed koji ima jednu, dvije ili tri modifikacije ali ne više od 20, 10 ili 5 modifikacija aminokiselinskog slijeda SEQ ID NO: 15, ili slijed koji je 95-99% istovjetan aminokiselinskom slijedu SEQ ID NO: 15; i/ili
 - (iv) je povezana s domenom koja veže anti-CD19 putem zglobne regije, opcionalno gdje zglobna regija sadrži SEQ ID NO: 14 ili SEQ ID NO: 102, ili slijed koji je 95-99% njima istovjetan.
7. Izolirana CAR molekula prema patentnom zahtjevu 5 ili 6, **naznačena time, da** nadalje sadrži kostimulacijsku domenu, primjerice kostimulacijsku domenu koja sadrži funkcionalnu signalnu domenu proteina odabranog iz skupine koju čine OX40, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), i 4-1BB (CD137), opcionalno pritom, ili:
 - (i) kostimulacijska domena sadrži slijed SEQ ID NO: 16; ili
 - (ii) kostimulacijska domena sadrži aminokiselinski slijed koji ima najmanje jednu, dvije ili tri modifikacije ali ne više od 20, 10 ili 5 modifikacija aminokiselinskog slijeda SEQ ID NO: 16, ili slijed koji je 95-99% istovjetan aminokiselinskom slijedu SEQ ID NO: 16.
8. Izolirana CAR molekula prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 5 do 7, **naznačena time, da**:
 - (i) unutarstanična signalna domena sadrži funkcionalnu signalnu domenu za 4-1BB i/ili funkcionalnu signalnu domenu za CD3 zeta;
 - (ii) unutarstanična signalna domena sadrži slijed SEQ ID NO: 16 i/ili slijed SEQ ID NO: 17 ili SEQ ID NO: 43;
 - (iii) unutarstanična signalna domena sadrži aminokiselinski slijed koji ima najmanje jednu, dvije ili tri modifikacije ali ne više od 20, 10 ili 5 modifikacija aminokiselinskog slijeda SEQ ID NO: 16 ili SEQ ID NO: 51 i/ili aminokiselinskog slijeda SEQ ID NO: 17 ili SEQ ID NO: 43, ili slijed koji je 95-99% istovjetan

aminokiselinskom slijedu SEQ ID NO: 16 ili SEQ ID NO: 51 i/ili aminokiselinskom slijedu SEQ ID NO: 17 ili SEQ ID NO: 43;

(iv) unutarstanična signalna domena sadrži slijed SEQ ID NO: 16 ili SEQ ID NO: 51 i slijed SEQ ID NO: 17 ili SEQ ID NO: 43, pri čemu se sljedovi koji sadrže unutarstaničnu signalnu domenu, ekspimiraju u istom okviru i kao jednostruki peptidni lanac; i/ili

(v) navedena izolirana CAR molekula nadalje sadrži vodeći slijed, opcionalno gdje vodeći slijed sadrži aminokiselinski slijed SEQ ID NO: 13, ili slijed koji je 95-99% istovjetan aminokiselinskom slijedu SEQ ID NO: 13.

9. Izolirana molekula nukleinske kiseline, **naznačena time, da** kodira CAR prema definiciji prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 5 do 8.

10. Izolirana molekula nukleinske kiseline prema patentnom zahtjevu 9, **naznačena time, da:**

(i) slijed nukleinske kiseline koji kodira transmembransku domenu, sadrži slijed SEQ ID NO: 56, ili slijed koji je 95-99% njemu istovjetan;

(ii) domena koja veže anti-CD19 je povezana s transmembranskom domenom putem zglobove regije, nadalje s time da slijed nukleinske kiseline koji kodira zglobovu regiju, sadrži slijed SEQ ID NO: 55, ili slijed koji je 95-99% njemu istovjetan;

(iii) CAR nadalje sadrži slijed koji kodira kostimulacijsku domenu, nadalje s time da slijed nukleinske kiseline koji kodira kostimulacijsku domenu, sadrži slijed SEQ ID NO: 60, ili slijed koji je 95-99% njemu istovjetan; i/ili

(iv) slijed nukleinske kiseline koji kodira unutarstaničnu signalnu domenu, sadrži slijed SEQ ID NO: 60, ili slijed koji je 95-99% njemu istovjetan, i/ili slijed SEQ ID NO: 101 ili SEQ ID NO: 44, ili slijed koji je 95-99% njima istovjetan.

11. Izolirani polipeptid, **naznačen time, da** se kodira putem molekule nukleinske kiseline prema patentnom zahtjevu 9 ili 10.

12. Vektor, **naznačen time, da** sadrži molekulu nukleinske kiseline koja kodira CAR prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, pri čemu opcionalno:

(i) vektor se bira iz skupine koju čine DNA, RNA, plazmid, lentivirusni vektor, adenovirusni vektor, ili retrovirusni vektor;

(ii) vektor nadalje sadrži promotor, primjerice EF-1 promotor ili EF-1 promotor koji sadrži slijed SEQ ID NO: 100;

(iii) vektor je *in vitro* transkribirani vektor;

(iv) slijed nukleinske kiseline u vektoru nadalje sadrži poli(A) rep; i/ili

(v) slijed nukleinske kiseline u vektoru nadalje sadrži 3'UTR.

13. Stanica, **naznačena time, da** sadrži vektor prema patentnom zahtjevu 12, opcionalno gdje stanica je ljudska T stanica, primjerice CD8+ T stanica.

14. Stanica prema patentnom zahtjevu 13, **naznačena time, da** navedena stanica nadalje eksprimira sredstvo koje pojačava aktivnost stanice koja eksprimira CAR putem inhibiranja inhibicijske molekule, pri čemu navedeno sredstvo sadrži prvi polipeptid koji je udružen s drugim polipeptidom, dok je navedeni prvi polipeptid iz inhibicijske molekule kao što je PD1, LAG3, CTLA4, CD160, BTLA, LAIR1, TIM3, 2B4 i TIGIT, ili fragment od bilo kojeg od tih, i pri čemu navedeni drugi polipeptid omogućava pozitivni signal za stanicu, opcionalno gdje navedeni drugi polipeptid je unutarstanična signalna domena.

15. Postupak, **naznačen time, da** za:

(i) izradu stanice, obuhvaća transdukciju T stanice s vektorom prema patentnom zahtjevu 13; ili

(ii) generiranje populacije stanica podvrgnutih RNA inženjeringu, obuhvaća uvođenje *in vitro* transkribirane RNA ili sintetičke RNA u stanicu, pri čemu RNA sadrži nukleinsku kiselinu koja kodira CAR molekulu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 5 do 8.

16. Domena koja veže anti-CD19 prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 4, izolirana CAR molekula prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 5 do 8, izolirana molekula nukleinske kiseline prema patentnom zahtjevu 9 ili 10, izolirani polipeptid prema patentnom zahtjevu 11, vektor prema patentnom zahtjevu 12, stanica prema patentnom zahtjevu 13 ili 14, ili stanica koja eksprimira CAR molekulu prema definiciji u bilo kojem od patentnih zahtjeva 5 do 8, **naznačena time, da** se upotrebljava kao lijek.

17. Domena koja veže anti-CD19 prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 4, izolirana CAR molekula prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 5 do 8, izolirana molekula nukleinske kiseline prema patentnom zahtjevu 9 ili 10, izolirani polipeptid prema patentnom zahtjevu 11, vektor prema patentnom zahtjevu 12, stanica prema patentnom zahtjevu 13 ili 14, ili stanica koja eksprimira CAR molekulu prema definiciji u bilo kojem od patentnih zahtjeva 5 do 8, **naznačena time, da** je za uporabu u liječenju raka (primjerice hematološkog raka) ili bolesti povezane s ekspresijom CD19, opcionalno pritom se sisavac liječi od navedenog raka ili bolesti.

18. Domena koja veže anti-CD19, izolirana CAR molekula, izolirana molekula nukleinske kiseline, izolirani polipeptid, vektor, ili stanica, za uporabu prema patentnom zahtjevu 17, **naznačena time, da** je bolest koja je povezana s ekspresijom CD19, kako slijedi:

(i) odabrana od proliferativne bolesti kao što je rak ili malignost ili predkancerozno stanje kao što je mijelodisplazija, mijelodisplastični sindrom ili predleukemija, ili je indikacija koja se ne odnosi na rak, ali je povezana s ekspresijom CD19; ili

(ii) odabrana iz skupine koju čine: jedna ili više akutnih leukemija uključujući ali ne ograničavajući na akutnu limfoidnu leukemiju B stanica („BALL“), akutnu limfoidnu leukemiju T stanica („TALL“), akutnu limfoidnu leukemiju (ALL); jedna ili više kroničnih leukemija uključujući ali ne ograničavajući na kroničnu mijeloičnu leukemiju (CML), kroničnu limfocitnu leukemiju (CLL); dodatne hematološke vrste raka ili hematoloških stanja uključujući ali ne ograničavajući na prolimfocitnu leukemiju B stanica, blastičnu plazmacitoidnu neoplazmu dendritičkih stanica, Burkittov limfom, difuzni limfom velikih B stanica, folikularni limfom, leukemiju kosmatih stanica, malostanični ili velikostanični folikularni limfom, maligna limfoproliferativna stanja, MALT limfom, limfom plaštenih stanica, limfom marginalne zone, multipli mijelom, mijelodisplaziju i mijelodisplastični sindrom, ne-Hodgkinov limfom, plazmablastni limfom, plazmacitoidnu neoplazmu dendritičkih stanica, Waldenstromovu makroglobulinemiju, i „predleukemiju“ koja predstavlja skupinu različitih hematoloških stanja ujedinjenih putem neučinkovite produkcije (ili displazije) mijeloičnih krvnih stanica; i netipične i/ili neklasificirane vrste raka, malignosti, predkancerozna stanja ili proliferativnih bolesti koje ekspiriraju CD19; te njihove kombinacije.

19. Stanica za uporabu prema patentnom zahtjevu 17 ili 18, **naznačena time, da** se sisavac liječi od navedene bolesti koja je povezana s ekspresijom CD19, nadalje s time da se stanice koje ekspiriraju CAR molekulu, primjenjuju u kombinaciji sa sredstvom koje:

- (i) povećava učinkovitost stanice koja ekspirira CAR molekulu;
- (ii) olakšava jednu ili više nuspojava koje su povezane s primjenom stanice koja ekspirira CAR molekulu; i/ili
- (iii) liječi bolest koja je povezana s ekspresijom CD19.

20. Stanica koja ekspirira CAR molekulu, **naznačena time, da** se kod CAR molekule radi o CAR molekuli koja je definirana prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 5 do 8, pri čemu je za uporabu u postupku omogućavanja protutumorskog imuniteta kod sisavaca, gdje navedeni postupak obuhvaća primjenu kod sisavaca učinkovite količine stanica koje ekspiriraju CAR molekulu.

21. Stanica za uporabu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 16 do 20, **naznačena time, da:**

- (i) stanica jest autologna T stanica;
- (ii) stanica jest alogenska T stanica; i/ili
- (iii) stanica se primjenjuje kod čovjeka.