



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20240874 T1

HR P20240874 T1

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

(51) MKP:

A61K 39/00 (2006.01)
A61K 35/17 (2015.01)
A61K 31/436 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 11.10.2024.

(21) Broj predmeta: P20240874T

(22) Datum podnošenja: 07.04.2015.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 21160203.2
Datum podnošenja europske prijave patenta: 07.04.2015.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3888674 A1
Datum objave europske prijave patenta: 06.10.2021.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3888674 B1
Datum objave europskog patenta: 03.04.2024.

(31) Broj prve prijave: 201461976396 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 07.04.2014. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US
201462007309 P 03.06.2014. US
201462036493 P 12.08.2014. US
201462076238 P 06.11.2014. US
201462087888 P 05.12.2014. US
201462097278 P 29.12.2014. US

(62) Broj i datum prvobitne prijave u slučaju podjele patenta: 15719043.0 7.4.2015.

(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:

John Byrd, 1950 Arlington Avenue, Columbus, OH 43212, US
Jason Dubovsky, 1040 Larkstone Drive, Columbus, OH 43235, US
Joseph Fraietta, 18 Saddle Lane, Cherry Hill, NJ 08022, US
Saar Gill, 30 North 3rd Street, Apt. 4A, Philadelphia, PA 19106, US
David Glass, Novartis Institutes for Biomedical Research Inc., 250
Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, US
Amy Johnson, 5696 Winters Run Road, Dublin, OH 43016, US
Carl H. June, 409 Baird Road, Merion Station, PA 19066, US
Saad Kenderian, 103 Surgeon Generals Court, Philadelphia, PA 19146,
US
Joan Mannick, Novartis Institutes for Biomedical Research Inc., 250
Massachusetts Avenue, Cambridge, OH 02139, US
Marcela Maus, 705 Haviland Drive, Bryn Mawr, PA 19010, US
Leon Murphy, Novartis Institutes for Biomedical Research Inc., 250
Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, US
Natarajan Muthusamy, 6129 Glenworth Court, Galloway, OH 43119, US
David L. Porter, 821 Crum Creek Road, Springfield, PA 19064, US
Marco Ruella, 500 S. 47th Street, Apt.207, Philadelphia, PA 19143, US
William Raj Sellers, Novartis Institutes for Biomedical Research Inc., 250
Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, US
Mariusz Wasik, 210 Cedarbrook Road, Ardmore, PA 19003, US
Jennifer Brogdon, c/o Novartis Institutes for Biomedical Research, Inc.,
250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, US
CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(74) Zastupnik:

(54) Naziv izuma:

LIJEČENJE RAKA KORIŠTENJEM KIMERNOG ANTIGENSKOG RECEPTORA ANTI-CD19

HR P20240874 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Stanica koja eksprimira molekulu CAR koja veže CD19 (stanicu koja eksprimira CAR19) za upotrebu u liječenju bolesti povezane s ekspresijom CD19 kod subjekta, pri čemu subjekt ima potpuni odgovor, djelomični odgovor, ima stabilnu bolest ili ima progresivnu bolest, nakon liječenja inhibitorom BTK, te pri čemu liječenje navedenom stanicom koja eksprimira CAR19 uključuje davanje stanice koja eksprimira CAR19 tijekom razdoblja navedenog potpunog odgovora, djelomičnog odgovora, stabilne bolesti ili progresivne bolesti.
2. Pripravak koji sadrži stanicu, izbornu populaciju stanica, koja eksprimira molekulu CAR koja veže CD19 (stanicu koja eksprimira CAR19) za upotrebu, u kombinaciji s inhibitorom BTK, u liječenju bolesti povezane s ekspresijom CD19 kod sisavca, izbornu kod čovjeka, te pri čemu se stanica koja eksprimira CAR19 daje sisavcu nakon primjene inhibitora BTK.
3. Stanica za upotrebu prema zahtjevu 1, ili pripravak za upotrebu prema zahtjevu 2, naznačeni time što
 - (i) navedena stanica koja eksprimira CAR19 se primjenjuje u kombinaciji s kontinuiranom primjenom navedenog inhibitora BTK ili nakon prestanka primjene navedenog inhibitora BTK;
 - (ii) primjena navedene stanice koja eksprimira CAR19 počinje najmanje 1 tjedan, 2 tjedna, 3 tjedna, 4 tjedna, 1 mjesec, 2 mjeseca, 3 mjeseca, 4 mjeseca, 6 mjeseci, 9 mjeseci, 12 mjeseci, 15 mjeseci, 18 mjeseci ili 24 mjeseca nakon početka liječenja navedenim inhibitorom BTK;
 - (iii) subjekt ili sisavac ima potpuni ili djelomični odgovor na navedeni inhibitor BTK, po izboru gdje je inhibitor BTK ibrutinib; i/ili
 - (iv) subjekt ili sisavac ima, ili je identificiran da ima potpuni ili djelomični odgovor na navedenu stanicu koja eksprimira CAR19.
4. Stanica za upotrebu prema zahtjevu 1 ili 3, ili pripravak za upotrebu prema zahtjevu 2 ili 3, naznačeni time što je navedeni inhibitor BTK odabran između ibrutiniba, GDC-0834, RN-486, CGI-560, CGI-1764, HM-71224, CC-292, ONO-4059, CNX-774, ili LFM-A13.
5. Stanica za upotrebu prema bilo kojem od zahtjeva 1, 3 ili 4, ili pripravak za upotrebu prema bilo kojem od zahtjeva 2-4, naznačen time što stanica eksprimira molekulu CAR koja sadrži anti-CD19 vezujuću domenu, transmembransku domenu, i unutarstaničnu signalnu domenu.
6. Stanica za upotrebu prema zahtjevu 5, ili pripravak za upotrebu prema zahtjevu 5, naznačeni time što:
 - (i) unutarstanična signalna domena sadrži kostimulacijsku domenu i primarnu signalnu domenu;
 - (ii) molekula CAR sadrži anti-CD19 vezujuću domenu koja obuhvaća regiju koja određuje komplementarnost 1 lakog lanca (LC CDR1), regiju koja određuje komplementarnost 2 lakog lanca (LC CDR2), regiju koja određuje komplementarnost 3 lakog lanca (LC CDR3), regiju koja određuje komplementarnost 1 teškog lanca (HC CDR1), regiju koja određuje komplementarnost 2 teškog lanca (HC CDR2), i regiju koja određuje komplementarnost 3 teškog lanca (HC CDR3) od anti-CD19 vezujuće domene;
 - (iii) anti-CD19 vezujuća domena sadrži varijabilnu regiju mišjeg lakog lanca SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 58 ili SEQ ID NO: 59, varijabilnu regiju mišjeg teškog lanca SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 58, ili SEQ ID NO: 59, ili oboje;
 - (iv) anti-CD19 vezujuća domena sadrži LC CDR1 prema SEQ ID NO:25, LC CDR2 prema SEQ ID NO:26, i LC CDR3 prema SEQ ID NO:27;
 - (v) anti-CD19 vezujuća domena sadrži HC CDR1 prema SEQ ID NO:19, HC CDR2 iz bilo koje od SEQ ID NOS:20-23, i HC CDR3 prema SEQ ID NO:24;
 - (vi) anti-CD19 vezujuća domena sadrži sekvencu prema SEQ ID NO:59, ili sekvencu koja je s njom istovjetna 95-99%; i/ili
 - (vii) anti-CD19 vezujuća domena povezana je s transmembranskom domenom pomoću zglobne regije, npr., pri čemu zglobna regija sadrži sekvencu prema SEQ ID NO:14 ili SEQ ID NO:45.
7. Stanica, za upotrebu prema zahtjevu 5 ili zahtjevu 6, ili pripravak za upotrebu prema zahtjevu 5 ili 6, naznačen time što je anti-CD19 vezujuća domena humanizirana anti-CD19 vezujuća domena, po izboru pri čemu
 - (i) humanizirana anti-CD19 vezujuća domena sadrži sekvencu odabranu između: SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:11 i SEQ ID NO:12, ili sekvence s koja je s njima istovjetna 95-99%; i/ili
 - (ii) humanizirana anti-CD19 vezujuća domena je scFv koja sadrži varijabilnu regiju lakog lanca koja je vezana na varijabilnu regiju teškog lanca preko poveznice, npr., pri čemu poveznica sadrži sekvencu prema SEQ ID NO:53.
8. Stanica za upotrebu prema bilo kojem zahtjevu 1 ili 3-7, ili pripravak za upotrebu prema bilo kojem zahtjevu 2-7, naznačeni time što:
 - (i) molekula CAR sadrži transmembransku domenu proteina odabranu od: alfa, beta ili zeta lanca T-staničnog receptora, CD28, CD3 ipsilon, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137 ili CD154, po izboru pri čemu transmembranska domena sadrži sekvencu prema SEQ ID NO:15;
 - (ii) molekula CAR sadrži kostimulacijsku domenu, npr., pri čemu kostimulacijska domena sadrži funkcionalnu signalnu domenu proteina odabranu od: OX40, CD2, CD27, CD28, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18) ili 4-1BB (CD137), npr., pri čemu kostimulacijska domena sadrži sekvencu prema SEQ ID NO:16 ili SEQ ID NO:51;
 - (iii) molekula CAR sadrži unutarstaničnu signalnu domenu, npr., pri čemu:

- (a) unutarstanična signalna domena sadrži funkcionalnu signalnu domenu 4-1BB, funkcionalnu signalnu domenu CD3 zeta, ili oboje; ili
- (b) unutarstanična signalna domena sadrži sekvencu prema CD27, funkcionalnu signalnu domenu CD3 zeta, ili oboje,

nadalje pri čemu unutarstanična signalna domena po izboru sadrži:

- (c) sekvencu prema SEQ ID NO:16, sekvencu prema SEQ ID NO:17, ili oboje;
- (d) sekvencu prema SEQ ID NO:16, sekvencu prema SEQ ID NO:43, ili oboje;
- (e) sekvencu prema SEQ ID NO:51, sekvencu prema SEQ ID NO:17, ili oboje; ili
- (f) sekvencu prema SEQ ID NO:51, sekvencu prema SEQ ID NO:43, ili oboje;

(iv) molekula CAR sadrži nadalje sadrži, npr., pri čemu vodeća sekvencu sadrži sekvencu aminokiseline prema SEQ ID NO:13; i/ili

(v) molekula CAR sadrži sekvencu aminokiseline prema SEQ ID NO:58, SEQ ID NO:31, SEQ ID NO:32, SEQ ID NO:33, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35, SEQ ID NO:36, SEQ ID NO:37, SEQ ID NO:38, SEQ ID NO:39, SEQ ID NO:40, SEQ ID NO:41, ili SEQ ID NO:42.

9. Stanica za upotrebu prema bilo kojem od zahtjeva 1 ili 3-8, ili pripravak za upotrebu prema bilo kojem zahtjevu 2-8, naznačeni time što je CAR regulirani CAR (RCAR), izborno pri čemu RCAR sadrži:

- (a) unutarstanični signalni član koji sadrži unutarstaničnu signalnu domenu i prvu preklopnu domenu,
- (b) antigen vezujući član koji sadrži antigen vezujuću domenu koja veže CD19 i drugu preklopnu domenu; i
- (c) transmembransku domenu.

10. Stanica za upotrebu prema bilo kojem od zahtjeva 1 ili 3-9, ili pripravak za upotrebu prema bilo kojem zahtjevu 2-9, naznačeni time što je bolest povezana s ekspresijom CD19 rak, izborno pri čemu je rak odabran od: hematološkog raka kao što je leukemija ili limfom, izborno pri čemu je leukemija ili limfom kronična limfocitna leukemija (CLL), limfom plaštenih stanica (MCL), multipli mijelom, akutna limfoidna leukemija / akutna limfoblastna leukemija (ALL), Hodgkinov limfom, B-stanična akutna limfoidna leukemija / B-stanična akutna limfoblastna leukemija (BALL), T-stanična akutna limfoidna leukemija / T-stanična akutna limfoblastna leukemija (TALL), mali limfocitni limfom (SLL), B-stanična prolimfocitna leukemija, blastična plazmocitoidna novotvorina dendritičnih stanica, Burkittov limfom, difuzni B velikostanični limfom (DLBCL), DLBCL povezan s kroničnom upalom, folikularni limfom, dječji folikularni limfom, leukemija vlasastih stanica, folikularni limfom malih ili velikih stanica, maligna limfoproliferativna stanja, MALT limfom (ekstranodalni limfom marginalne zone limfoidnog tkiva povezanog sa sluznicom), limfom rubne zone, mijelodisplazija i mijelodisplastični sindrom, ne-Hodgkinov limfom, plazmablastični limfom, plazmocitoidna novotvorina dendritičnih stanica, Waldenstromova makroglobulinemija, limfom marginalne zone slezene, limfom/leukemija slezene, difuzni mali limfom B-stanica crvene pulpe slezene, varijanta leukemije vlasastih stanica, limfoplazmacitni limfom, bolest teških lanaca, mijelom stanica plazme, solitarni plazmacitom kostiju, izvankostani plazmacitom, nodalni limfom rubne zone, dječji nodalni limfom rubne zone, primarni limfom središta kožnog folikula, limfomatoidna granulomatoza, primarni medijastinalni (timusni) limfom velikih B-stanica, intravaskularni limfom velikih B-stanica, ALK+ limfom velikih B-stanica, veliki limfom B-stanica koji nastaje u HHV8-povezanoj multicentričnoj Castlemanovoj bolesti, primarni izlivni limfom, limfom B-stanica, ili nerazvrstani limfom.

11. Stanica za upotrebu prema bilo kojem od zahtjeva 1 ili 3-10, ili pripravak za upotrebu prema bilo kojem zahtjevu 2-10, naznačeni time što

- (i) stanica ili pripravak je za upotrebu u kombinaciji s citokinom, izborno, pri čemu je citokin IL-7, IL-15 ili IL-21;
- (ii) stanica ili pripravak je za upotrebu u kombinaciji sa sredstvom koje inhibira imunološku inhibitornu molekulu odabranu između: PD1, PD-L1, CTLA4, TIM3, CEACAM, izborno CEACAM-1, CEACAM-3 i/ili CEACAM-5, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 ili TGFR beta; i/ili
- (iii) upotreba nadalje uključuje davanje niske doze inhibitora mTOR za jačanje imuniteta subjektu ili sisavcu, izborno pri čemu je inhibitor mTOR everolimus ili rapamicin.

12. Stanica za upotrebu prema bilo kojem od zahtjeva 1 ili 3-11, ili pripravak za upotrebu prema bilo kojem zahtjevu 2-11, naznačeni time što

- (i) subjekt ili sisavac ima, ili je identificiran kao da ima, mutaciju BTK;
- (ii) bolest povezana s ekspresijom CD19 je hematološki rak, i pri čemu je otpornost na inhibitor BTK, stanica koja ekspresira CAR molekulu subjektu ili sisavcu, ili oboje, odgođeno ili smanjeno;
- (iii) bolest povezana s ekspresijom CD19 je hematološki rak, i pri čemu je remisija hematološkog raka produljena ili je recidiv hematološkog raka odgođen;
- (iv) bolest je hematološki rak i subjekt ili sisavac ima, ili je identificiran kao da djelomično reagira, ne reagira ili se vraća na jednu ili više terapija za hematološki rak;
- (v) subjekt ili sisavac je prošao limfodepleciju, izborno pri čemu limfodeplecija uključuje davanje jednog ili više od melfalana, citoksana, ciklofosfamida i fludarabina; i/ili
- (vi) subjekt ili sisavac osjeća smanjenje T stanica koje ekspresiraju PD1 nakon primjene navedenog inhibitora BTK.

13. Stanica za upotrebu prema bilo kojem od zahtjeva 1 ili 3-12, ili pripravak za upotrebu prema bilo kojem zahtjevu 2-12, naznačeni time što
- (i) navedeni inhibitor BTK je ibrutinib, a ibrutinib je formuliran za primjenu tijekom 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ili više ciklusa, npr., pri čemu je duljina ciklusa 21 ili 28 dana;
 - 5 (ii) navedeni inhibitor BTK je ibrutinib, a ibrutinib ima dozu od oko 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 420 mg, 440 mg, 460 mg, 480 mg, 500 mg, 520 mg, 540 mg, 560 mg, 580 mg ili 600 mg dnevno;
 - (iii) upotreba uključuje izvođenje limfocitne infuzije s najmanje jednom stanicom koja eksprimira CD19 CAR; i/ili
 - 10 (iv) doza stanica koje eksprimiraju CAR19 sadrži 5×10^6 , 1×10^7 , 2×10^7 , 5×10^7 , 1×10^8 , 2×10^8 , 5×10^8 , 1×10^9 , 2×10^9 or 5×10^9 stanica koje eksprimiraju CAR19.
14. Pripravak za upotrebu prema bilo kojem od zahtjeva 2-13, naznačen time što pripravak sadrži $1-5 \times 10^8$ stanica koje eksprimiraju CAR.
15. Stanica za upotrebu prema bilo kojem od zahtjeva 1 ili 3-13, ili pripravak za upotrebu prema bilo kojem od zahtjeva 2-14, naznačeni time što je navedena stanica koja eksprimira CAR19 ljudska imunološka efektorska stanica ili populacija stanica, izborno pri čemu ljudska imunološka efektorska stanica je ljudska T stanica ili ljudska NK stanica.
- 15