



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20191445 T1

HR P20191445 T1

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

(51) MKP:
C07K 16/28 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 15.11.2019.

(21) Broj predmeta: P20191445T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 09.08.2019.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/IB2017000293
Datum podnošenja međunarodne prijave: 28.02.2017.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 17716593.3
Datum podnošenja europske prijave patenta: 28.02.2017.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2017149394
Datum međunarodne objave: 08.09.2017.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3423496 A1
Datum objave europske prijave patenta: 09.01.2019.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3423496 B1
Datum objave europskog patenta: 03.07.2019.

(31) Broj prve prijave: 201662301271 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 29.02.2016. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(73) Nositelj patenta: **OSE Immunotherapeutics, 22 Boulevard Benoni Goullin, 44200 Nantes, FR**

(72) Izumitelji: **Nicolas Poirier, 1 Chemin du Passe-Temps, 44119 Treillières, FR**
Caroline Mary, 7 Rue du Buisson, 44680 Sainte-Pazanne, FR

(74) Zastupnik: **ZMP IP d.o.o., 10000 Zagreb, HR**

(54) Naziv izuma: **NE-ANTAGONISTIČKA ANTITIJELE USMJERENA PROTIV ALFA LANCA IZVANSTANIČNE
DOMENE IL7 RECEPTORA I NJIHOVA UPORABA U LIJEČENJU RAKA**

HR P20191445 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment, koje sadrži sljedeće CDR regije:
 - VH-CDR1 čija aminokiselinska sekvenca je Effi3-VH3-CDR1 u skladu sa SEQ ID No14;
 - VH-CDR2 čija aminokiselinska sekvenca je Effi3-VH3-CDR2 u skladu sa SEQ ID No16;
 - VH-CDR3 čija aminokiselinska sekvenca je Effi3-VH3-CDR3 u skladu sa SEQ ID No18;
 - VL-CDR2 čija aminokiselinska sekvenca je Effi3-VL3-CDR2 u skladu sa SEQ ID No22;
 - VL-CDR3 čija aminokiselinska sekvenca je Effi3-VL3-CDR3 u skladu sa SEQ ID No24; i
 - VL-CDR1 čija aminokiselinska sekvenca je Effi3-VL3-CDR1 u skladu sa SEQ ID No20 ili čija aminokiselinska sekvenca je Effi3-VL4-CDR1 u skladu sa SEQ ID No26,
 pri čemu se antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment specifično vezuje za izvastanična domena humanog CD127 i nije antagonist CD127.
2. Antitijelo ili fragment u skladu s patentnim zahtjevom 1, koje/koji ima jednu ili više od slijedećih karakteristika:
 - navedeno antitijelo ili fragment ne inhibira fosforilaciju STAT5 induciranu humanim IL-7 u stanicama koje eksprimiraju IL7-R;
 - navedeno antitijelo ili fragment ne inhibira izlučivanje TARC stimulirano humanim TSLP u stanicama koje eksprimiraju TSLP-R;
 - navedeno antitijelo ili fragment nije agonist humanog CD127;
 - navedeno antitijelo ili fragment ne povećava fosforilaciju STAT5 induciranu humanim IL-7 u stanicama koje eksprimiraju IL7-R;
 - navedeno antitijelo ili fragment ne povećavaju izlučivanje TARC inducirano humanim TSLP u stanicama koje eksprimiraju TSLP-R.
3. Antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment u skladu s patentnim zahtjevom 1 ili 2, naznačeno time što navedeno antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment sadrži težak lanac i lak lanac gdje:
 - težak lanac sadrži VH-CDR1 sekvence SEQ ID No14, VH-CDR2 sekvence SEQ ID No16, VH-CDR3 sekvence SEQ ID No18 i
 - lak lanac sadrži VL-CDR1 sekvence SEQ ID No20 ili 26, VL-CDR2 sekvence SEQ ID No22, VL-CDR3 sekvence SEQ ID No24.
4. Antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment u skladu s patentnim zahtjevom 3, naznačeno time što težak lanac i/ili lak lanac sadrže u svojim okvirima jedan ili više od slijedećih aminokiselinskih ostataka, i naročito sve sljedeće aminokiselinske ostatke na položajima identificiranim u odnosu na Kabat numeraciju:
 - u VH sekvenci: na položaju 3 ostatak Q, na položaju 15 ostatak G, na položaju 16 ostatak G, na položaju 21 ostatak T, na položaju 80 ostatak T, na položaju 87 ostatak S, na položaju 91 ostatak E, na položaju 95 ostatak T, na položaju 118 ostatak L, i/ili
 - u VL sekvenci: na položaju 7 ostatak S, na položaju 9 ostatak S, na položaju 11 ostatak L, na položaju 12 ostatak P, na položaju 18 ostatak P, na položaju 47 ostatak Q, na položaju 50 ostatak K, na položaju 68 ostatak S, na položaju 73 ostatak G ili ostatak E, poželjno ostatak E, na položaju 82 ostatak R, na položaju 85 ostatak A, na položaju 90 ostatak T.
5. Antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment u skladu s patentnim zahtjevom 3 ili 4 koje/koji sadrži:
 - (i) težak lanac i lak lanac pri čemu lak lanac sadrži VL4-CDR1 u skladu sa SEQ ID No26 i ima aminokiselinski ostatak na položaju 73 koji je ostatak G ili
 - (ii) težak lanac i lak lanac pri čemu lak lanac sadrži VL3-CDR1 u skladu sa SEQ ID No20 i ima aminokiselinski ostatak na položaju 73 koji je ostatak E.
6. Antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment u skladu s patentnim zahtjevom 4, naznačeno time što težak lanac i/ili lak lanac sadrže u svojim okvirima sve sljedeće aminokiselinske ostatke:
 - u VH sekvenci: na položaju 3 ostatak Q, na položaju 15 ostatak G, na položaju 16 ostatak G, na položaju 21 ostatak T, na položaju 80 ostatak T, na položaju 87 ostatak S, na položaju 91 ostatak E, na položaju 95 ostatak T, na položaju 118 ostatak L, i/ili
 - u VL sekvenci: na položaju 7 ostatak S, na položaju 9 ostatak S, na položaju 11 ostatak L, na položaju 12 ostatak P, na položaju 18 ostatak P, na položaju 47 ostatak Q, na položaju 50 ostatak K, na položaju 68 ostatak S, na položaju 73 ostatak E, na položaju 82 ostatak R, na položaju 85 ostatak A, na položaju 90 ostatak T.
7. Antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 4, koje/koji sadrži ili se sastoji od:
 - teškog lanca koji sadrži ili se sastoji od sekvence u skladu s Effi3-VH3 čija aminokiselinska sekvenca je sekvenca u skladu sa SEQ ID No 2; i
 - lakog lanca koji sadrži ili se sastoji od sekvence u skladu s Effi3-VL3 čija aminokiselinska sekvenca je sekvenca u skladu sa SEQ ID No 4 ili sekvenca u skladu s Effi3-VL4 čija aminokiselinska sekvenca je sekvenca u skladu sa SEQ ID No 6.
8. Antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 7, koje/koji ima citotoksičnu aktivnost, naročito ADCC aktivnost, na CD127-pozitivnim stanicama, naročito na humanim CD127-pozitivnim stanicama i izborno poslije vezivanja navedenog antitijela ili njegovog antigen-vezujućeg fragmenta za

CD127 pribavlja efektorne imunološke stanice koje eksprimiraju Fc receptore, pri čemu je navedena regrutacija ovisna od Fc.

9. Antitijelo ili antigen-vezujući fragment antitijela u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 8 koje/koji je jedno/jedan od slijedećih fragmenata:

- Fv fragment koji se sastoji od VL i VH lanaca povezanih zajedno hidrofobnim interakcijama;
- dsFv fragment u kojem je VH:VL heterodimer stabiliziran disulfidnom vezom;
- scFv fragment u kojem su VL i VH lanci vezani međusobno preko fleksibilnog peptidnog veznika na taj način formirajući jednolančani protein;
- Fab fragment koji je monomerni fragment koji sadrži cijeli L lanac i VH-CH1 fragment H lanca, vezane zajedno preko disulfidne veze;
- Fab' fragment;
- F(ab')₂ fragment koji sadrži dva Fab' fragmenta, i dodatno dio zglobove regije antitijela.

10. Antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 9 koje/koji prepoznaje polipeptid koji se sastoji od ili koji sadrži epitop sa sekvencom u skladu sa SEQ ID No55 i izborno je gajeno protiv navedenog polipeptida.

11. Antitijelo u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 10, naznačeno time što navedeno antitijelo je humanizirano monoklonsko antitijelo, koje sadrži ili se sastoji od:

- teškog lanca koji sadrži konstantnu regiju IgG1m-E333A čija aminokiselinska sekvenca je sekvenca u skladu sa SEQ ID No28, naročito teškog lanca Effi3-VH3-IgG1m-E333A čija aminokiselinska sekvenca je sekvenca u skladu sa SEQ ID No42 i
- lakog lanca koji sadrži konstantnu regiju od CLkapa čija aminokiselinska sekvenca je sekvenca u skladu sa SEQ ID No34, naročito lakog lanca Effi3-VL3-CLkapa čija aminokiselinska sekvenca je sekvenca ID No50 ili od Effi3-VL4-CLkapa čija aminokiselinska sekvenca je sekvenca u skladu sa SEQ ID No48.

12. Antitijelo u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 11, naznačeno time što navedeno antitijelo je humanizirano monoklonsko antitijelo, koje sadrži ili se sastoji od:

- teškog lanca koji sadrži konstantnu regiju od IgG4m-S228P čija aminokiselinska sekvenca je sekvenca u skladu sa SEQ ID No30, ili konstantnu regiju od IgG2b čija aminokiselinska sekvenca je sekvenca u skladu sa SEQ ID No32 i
- lakog lanca koji sadrži konstantnu regiju od CLkapa čija aminokiselinska sekvenca je sekvenca u skladu sa SEQ ID No34 ili konstantna sekvenca od CLlambda čija aminokiselinska sekvenca je sekvenca u skladu sa SEQ ID No36.

13. Himerna molekula koja sadrži antitijelo ili njen fragment u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 12, koja je složena molekula koja ima više funkcionalnih domena koje zajedno daju funkcije prepoznavanja, vezivanja, pričvršćivanja, prijenosa signala za navedenu molekulu, naročito pri čemu je navedena složena molekula himerni receptor antigena (CAR) koji sadrži:

- (i) ektodomena koja je scFv fragment navedenog antitijela ili antigen-vezujući fragment u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 12,
- (ii) transmembranska domena za pričvršćivanje u staničnu membranu i
- (iii) endodomena koja sadrži najmanje jedan unutarstaničnu signalnu domenu,

pri čemu su (i), (ii) i (iii) jedan ili više povezanih rekombinantnih molekula, naročito jedan ili više fuzijskih proteina.

14. Himerni receptor antigena u skladu s patentnim zahtjevom 13, koji sadrži najmanje 2, povoljno najmanje 3 signalne domene, pri čemu signalne domene zajedno omogućavaju najmanje jednu od slijedećih osobina:

- započinjanje T ćelijske aktivacije, kao što je osigurano od strane CD3 ζ citoplazmatske domene
- T stanično posredovanu citotoksičnost,
- amplifikaciju T ćelijskog aktivacijskog signala ili kostimulaciju navedenog signala, kao što je osigurano od strane kostimulatornih elemenata porijeklom od receptora kao što su 4-1BB, CD28 ili ICOS ili OX40.

15. Polinukleotid, naročito izolirani polinukleotid, koji kodira antitijelo ili antigen-vezujući fragment u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 12, naročito vektor koji sadrži kao umetak, polinukleotid koji kodira antitijelo ili antigen-vezujući fragment u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 12.

16. Polinukleotid u skladu s patentnim zahtjevom 15, koji sadrži sekvence u skladu sa SEQ ID No 13, 15, 17, 19, 21 i 23, ili sekvence u skladu sa SEQ ID No13, 15, 17, 25, 21 i 23, naročito koji sadrži sekvence u skladu sa SEQ ID No1 i 3 ili sekvence u skladu sa SEQ ID No1 i 5, naročito koji sadrži sekvence u skladu sa SEQ ID No41 i 47 ili sekvence u skladu sa SEQ ID No41 i 49.

17. Stanica koja sadrži antitijelo ili antigen-vezujući fragment u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 12 ili himerna molekula u skladu s patentnim zahtjevom 13, ili himerni receptor antigena u skladu s patentnim zahtjevom 14, ili polinukleotid u skladu s patentnim zahtjevom 15 ili 16, naročito T stanica.

18. Postupak za pripremu himernog receptora antigena (CAR) koji sadrži korake:

- a. osiguravanja polinukleotida koji kodira antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 12, naročito scFv fragment,
- b. rekombiniranja navedenog polinukleotida a) na njegovom C-terminalnom kraju s polinukleotidima koji kodiraju od N- do C-terminalno transmembransku domenu i najmanje jednu, naročito dvije unutarstanične

signalne domene pogodne za osiguravanje stimulatornog signala (jedne ili više) stanica, naročito T stanica, naročito humanoj T stanici,

c. ekspresije rekombinantne molekule dobivene u b) u stanici, naročito u T stanici, naročito humanoj T stanici,

d. selekcije proizvedenog himernog receptora antigena za njegove osobine poslije njegovog dovođenja u kontakt sa ćelijom koja eksprimira humani CD127.

19. Farmaceutski spoj koji sadrži kao aktivni sastojak, antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 12, himernu molekulu u skladu s patentnim zahtjevom 13, himerni receptor antigena u skladu s patentnim zahtjevom 14, stanicu u skladu s patentnim zahtjevom 17 ili polinukleotid u skladu s patentnim zahtjevom 15 ili 16.

20. Kombinirana terapijska sredstva, naročito kombinirani proizvod, koji sadrži kao aktivne sastojke:

- antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 12, himerna molekula u skladu s patentnim zahtjevom 13, himerni receptor antigena u skladu s patentnim zahtjevom 14, stanicu u skladu s patentnim zahtjevom 17 ili polinukleotid u skladu s patentnim zahtjevom 15 ili 16 i,

- najmanje jedno dodatno terapijsko sredstvo izabrano iz grupe kemoterapijskih sredstava, radioterapijskih sredstava, kirurških sredstava, imunoterapijskih sredstava, probiotika i antibiotika,

pri čemu su navedeni aktivni sastojci formulirani za posebnu, istovremenu ili kombiniranu terapiju, naročito za kombiniranu ili uzastopnu uporabu.

21. Kombinirano terapijsko sredstvo u skladu s patentnim zahtjevom 20 koje je pogodno za primjenu na humanom pacijentu kod koga postoji potreba za njim i koje sadrži aktivne sastojke: (i) antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 12, himerna molekula u skladu s patentnim zahtjevom 13, himerni receptor antigena u skladu s patentnim zahtjevom 14, stanicu u skladu s patentnim zahtjevom 17 ili polinukleotid u skladu s patentnim zahtjevom 15 ili 16, i (ii) dodatno imunoterapijsko sredstvo, naročito imunoterapijsko sredstvo koje uključuje T stanice, kao što je T stanica koja nosi CAR molekulu kao što je definirana u patentnom zahtjevu 13 ili 14 ili CAR molekula koji ciljno djeluje na stanični receptor ili antigen kao što je, CD19, CD20 CD52 ili Her2.

22. Antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 12, himerna molekula u skladu s patentnim zahtjevom 13, himerni receptor antigena u skladu s patentnim zahtjevom 14, stanica u skladu s patentnim zahtjevom 17 ili polinukleotid u skladu s patentnim zahtjevom 15 ili 16, za uporabu kao lijek.

23. Antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 12, himerna molekula u skladu s patentnim zahtjevom 13, himerni receptor antigena u skladu s patentnim zahtjevom 14, polinukleotid u skladu s patentnim zahtjevom 15 ili 16, stanica u skladu s patentnim zahtjevom 17, farmaceutski spoj u skladu s patentnom zahtjevom 19, ili kombinirano terapijsko sredstvo u skladu s patentnim zahtjevom 20 ili 21, za uporabu u liječenju raka, naročito raka povezanog sa CD127+ stanicom, naročito raka povezanog s proliferacijom CD127 pozitivnih stanica i/ili s infiltracijom CD127 pozitivnih stanica.

24. Antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 12, himerna molekula u skladu s patentnim zahtjevom 13, himerni receptor antigena u skladu s patentnim zahtjevom 14, polinukleotid u skladu s patentnim zahtjevom 15 ili 16, stanica u skladu s patentnim zahtjevom 17 za uporabu u skladu s patentnim zahtjevom 23 u liječenju raka izabranog iz grupe raka dojke, raka bubrega, raka mokraćnog mjehura, raka pluća, raka gušterače, ili za liječenje T-staničnog kožnog limfoma, kao što je Sezaryjev limfom, ili za liječenje akutne limfoblastične leukemije s mutacijom stjecanja funkcije IL7-R/TSLP puta i mezotelioma.

25. Postupak za proizvodnju antitijela u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 12 koji sadrži imunizaciju nehumane životinje, naročito nehumanog sisavca, protiv polipeptida koji se sastoji od epitopa sa sekvencom u skladu sa SEQ ID No 55 i naročito sakupljanje rezultirajućeg seruma iz navedene imunizirane nehumane životinje da bi se dobila antitijela usmjerena protiv navedenog polipeptida, pri čemu postupak dalje sadrži korak selekcije antitijela koje se specifično vezuje za izvastaničnu domenu CD127 i koje ispoljava najmanje jednu od slijedećih osobina:

- nije antagonist CD127 i ne inhibira fosforilaciju STAT5 induciranu s IL-7 u stanicama koje ekspimiraju IL7-R i/ili,

- ne inhibira TSLP-stimulirano izlučivanje TARC u stanicama koje ekspimiraju TSLP-R i/ili,

- ne povećava fosforilaciju STAT5 induciranu s IL-7 u stanicama koje ekspimiraju IL7-R i/ili,

- ne povećava TSLP-stimulirano izlučivanje TARC u stanicama koje ekspimiraju TSLP-R.

26. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 25, naznačen time što antitijelo ima sljedeće osobine:

- specifično se vezuje za izvastaničnu domenu CD127 i

- nije antagonist CD127 i

- ne inhibira fosforilaciju STAT5 induciranu s IL-7 u stanicama koje ekspimiraju IL7-R i

- ne inhibira TSLP-stimulirano izlučivanje TARC u stanicama koje ekspimiraju TSLP-R i

- nije agonist CD127 i

- ne povećava fosforilaciju STAT5 induciranu s IL-7 u stanicama koje ekspimiraju IL7-R i

- ne povećava TSLP-stimulirano izlučivanje TARC u stanicama koje ekspimiraju TSLP-R.

27. *In vitro* ili *ex vivo* postupak za dijagnozu, naročito postupak dijagnoze pogodan za uporabu u personaliziranoj medicini, naročito u pratećoj dijagnozi, pri čemu je anti-CD127 antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 12 ili himerna molekula u skladu s patentnim zahtjevom 13 ili himerni receptor antigena u skladu s patentnim zahtjevom 14 korišten za detekciju CD127+ stanica u uzorku prethodno dobivenom od subjekta i izborno za kvantitativno određivanje ekspresije CD127.
28. Uporaba anti-CD127 antitijela ili njegovog antigen-vezujućeg fragmenta u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-12 ili himerne molekule u skladu s patentnim zahtjevom 13 ili himernog receptora antigena u skladu s patentnim zahtjevom 14, u proizvodnji lijeka pogodnog za uporabu u dijagnostičkom testu, naročito za uporabu u personaliziranoj medicini ili u pratećem dijagnostičkom testu.
29. Postupak *in vitro* ili *ex vivo* određivanja prisustva CD127+ stanica u uzorku prethodno dobivenog od subjekta koji sadrži određivanje prisustva CD127 kao biomarkera koji je određujuć za odgovor subjekta na tretman, naročito odgovora subjekta kojem je postavljena dijagnoza raka, pri čemu navedeni postupak sadrži:
- određivanje nivoa ekspresije CD127 u uzorku tumora subjekta uporabom anti-CD127 antitijela ili njegovog antigen-vezujućeg fragmenta u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 12 ili himerne molekule u skladu s patentnim zahtjevom 13 ili himernog receptora antigena u skladu s patentnim zahtjevom 14, i
 - uspoređivanje nivoa ekspresije CD127 s vrijednosti koja je reprezentativna za nivo ekspresije CD127 u populaciji subjekata koji nemaju odgovor na liječenje,
- pri čemu je viši nivo ekspresije CD127 u uzorku tumora subjekta indikativan za subjekta koji će imati odgovor na liječenje.