



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20192346 T1



HR P20192346 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: 20.03.2020.

(21) Broj predmeta: P20192346T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 30.12.2019.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2015020474
Datum podnošenja međunarodne prijave: 13.03.2015.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 15713290.3
Datum podnošenja europske prijave patenta: 13.03.2015.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2015138920
Datum međunarodne objave: 17.09.2015.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3116909 A1
Datum objave europske prijave patenta: 18.01.2017.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3116909 B1
Datum objave europskog patenta: 13.11.2019.

(31) Broj prve prijave: 201461953536 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 14.03.2014. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US
201462059690 P 03.10.2014. US
201462094889 P 19.12.2014. US

(73) Nositelji patenta:

NOVARTIS AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, CH
Immutep S.A.S., Parc Club Orsay, 2 Rue Jean Rostand, 91893 Orsay, FR
Frederic Triebel, 10 Rue Saint Louis, 78000 Versailles, FR
Chrystelle Brignone, 4D rue Leon Martine, Batiment D Appartement 02,
92290 Chatenay-Malabry, FR
Walter A. Blattler, 197 Mason Terrace, Brookline, MA 02446-2768, US
Jennifer Marie Mataraza, 250 Massachusetts Avenue, 02139 Cambridge,
MA, US
Catherine Anne Sabatos-Peyton, 250 Massachusetts Avenue,
Cambridge, MA 02139, US
Hwai Wen Chang, 1318 Shadow Hills Drive, San Marcos, CA 92069, US
Gerhard Johann Frey, 13768 Via Cima Bella, San Diego, CA 92129, US

(72) Izumitelji:

(74) Zastupnik:

ZMP IP d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

MOLEKULE ANTI-LAG-3 ANTITIJELA I NJIHOVE UPORABE

HR P20192346 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Molekula humaniziranog antitijela sposobna za vezanje za humani limfocitni aktivacijski gen-3 (LAG-3) sa konstantom disocijacije (K_D) manjom od 0.2 nM određeno Biacore metodom, koja sadrži:

(a) varijabilnu regiju teškog lanca (VH) koja sadrži aminokiselinsku sekvencu VHCDR1 sekvence SEQ ID NO: 4, aminokiselinsku sekvencu VHCDR2 sekvence SEQ ID NO: 5, i aminokiselinsku sekvencu VHCDR3 sekvence SEQ ID NO: 3; i varijabilnu regiju lakog lanca (VL) koja sadrži aminokiselinsku sekvencu VLCDR1 sekvence SEQ ID NO: 13, aminokiselinsku sekvencu VLCDR2 sekvence SEQ ID NO: 14, i aminokiselinsku sekvencu VLCDR3 sekvence SEQ ID NO: 15;

(b) VH koji sadrži aminokiselinsku sekvencu VHCDR1 sekvence SEQ ID NO: 1; aminokiselinsku sekvencu VHCDR2 sekvence SEQ ID NO: 2; i aminokiselinsku sekvencu VHCDR3 sekvence SEQ ID NO: 3; i VL koji sadrži aminokiselinsku sekvencu VLCDR1 sekvence SEQ ID NO: 10, aminokiselinsku sekvencu VLCDR2 sekvence SEQ ID NO: 11, i aminokiselinsku sekvencu VLCDR3 sekvence SEQ ID NO: 12;

(c) VH koji sadrži aminokiselinsku sekvencu VHCDR1 sekvence SEQ ID NO: 286, aminokiselinsku sekvencu VHCDR2 sekvence SEQ ID NO: 5, i aminokiselinsku sekvencu VHCDR3 sekvence SEQ ID NO: 3; i VL koji sadrži aminokiselinsku sekvencu VLCDR1 sekvence SEQ ID NO: 13, aminokiselinsku sekvencu VLCDR2 sekvence SEQ ID NO: 14, i aminokiselinsku sekvencu VLCDR3 sekvence SEQ ID NO: 15; ili

(d) VH koji sadrži aminokiselinsku sekvencu VHCDR1 sekvence SEQ ID NO: 286; aminokiselinsku sekvencu VHCDR2 sekvence SEQ ID NO: 2; i aminokiselinsku sekvencu VHCDR3 sekvence SEQ ID NO: 3; i VL koji sadrži aminokiselinsku sekvencu VLCDR1 sekvence SEQ ID NO: 10, aminokiselinsku sekvencu VLCDR2 sekvence SEQ ID NO: 11, i aminokiselinsku sekvencu VLCDR3 sekvence SEQ ID NO: 12;

gdje VH sadrži četiri okvirne regije (FW): VHF1 koji sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 187, 190, 194 ili 196, VHF2 koji sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 198, 202, 206 ili 208, VHF3 koji sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 210, 212, 217 ili 219, i VHF4 koji sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 221; i

VL sadrži četiri okvirne regije (FW): VLF1 koji sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 226, 230, 232, 234, 236 ili 238, VLF2 koji sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 240, 244, 246 ili 248, VLF3 koji sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 252, 255, 259, 261, 265, 267 ili 269, i VLF4 koji sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 271.

2. Molekula humaniziranog antitijela prema patentnom zahtjevu 1, naznačena time što je navedena molekula antitijela monospecifična molekula antitijela ili bispecifična molekula antitijela.

3. Molekula humaniziranog antitijela prema patentnom zahtjevu 1 ili patentnom zahtjevu 2, koja sadrži:

varijabilnu domenu teškog lanca koja sadrži aminokiselinsku sekvencu izabranu od SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 104, ili SEQ ID NO: 108; i/ili

varijabilnu domenu lakog lanca koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 92, ili SEQ ID NO: 96.

4. Molekula humaniziranog antitijela prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-3, koja sadrži:

teški lanac koji sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 122, ili SEQ ID NO: 134; i/ili

laki lanac koji sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 94, ili SEQ ID NO: 98.

5. Molekulu humaniziranog antitijela prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-3, koja sadrži:

(a) varijabilnu domenu teškog lanca koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 28 ili SEQ ID NO: 100; i varijabilnu domenu lakog lanca koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 32;

(b) varijabilnu domenu teškog lanca koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 28 ili SEQ ID NO: 100; i varijabilnu domenu lakog lanca koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 36;

(c) varijabilnu domenu teškog lanca koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 28 ili SEQ ID NO: 100; i varijabilnu domenu lakog lanca koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 40;

(d) varijabilnu domenu teškog lanca koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 28 ili SEQ ID NO: 100; i varijabilnu domenu lakog lanca koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 44;

(e) varijabilnu domenu teškog lanca koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 28 ili SEQ ID NO: 100; i varijabilnu domenu lakog lanca koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 48;

(f) varijabilnu domenu teškog lanca koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 28 ili SEQ ID NO: 100; i varijabilnu domenu lakog lanca koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 52;

(g) varijabilnu domenu teškog lanca koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 28 ili SEQ ID NO: 100; i varijabilnu domenu lakog lanca koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 56;

(h) varijabilnu domenu teškog lanca koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 28 ili SEQ ID NO: 100; i varijabilnu domenu lakog lanca koja sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 60;

- [illegible]

- (s) teški lanac koji sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 66 ili SEQ ID NO: 106; i laki lanac koji sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 98;
- (t) teški lanac koji sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 113 i laki lanac koji sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 34;
- (u) teški lanac koji sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 113 i laki lanac koji sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 38;
- (v) teški lanac koji sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 122 i laki lanac koji sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 38;
- (w) teški lanac koji sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 122 i laki lanac koji sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 58; ili
- (x) teški lanac koji sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 134 i laki lanac koji sadrži aminokiselinsku sekvencu SEQ ID NO: 38.
7. Molekula humaniziranog antitijela prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-6, koji je monoklonsko antitijelo, Fab, F(ab')₂, Fv, ili jednolančani Fv fragment (scFv); ili sadrži konstantnu regiju teškog lanca odabranu od IgG1, IgG2, IgG3 i IgG4, i/ili konstantnu regiju lakog lanca odabranu od konstantnih regija lakog lanca kapa ili lambda.
8. Molekula humaniziranog antitijela prema patentnom zahtjevu 7, koja sadrži:
- (a) konstantnu regiju teškog lanca humanog IgG4 sa mutacijom na poziciji 108 u SEQ ID NO: 275 ili 277 i konstantnu regiju kapa lakog lanca;
- (b) konstantnu regiju teškog lanca humanog IgG4 sa mutacijom serina u prolin na poziciji 108 u SEQ ID NO: 275 ili 277 i konstantnu regiju kapa lakog lanca;
- (c) konstantnu regiju teškog lanca humanog IgG1 sa mutacijom asparagina u alanin na poziciji 180 u SEQ ID NO: 279 i konstantnu regiju kapa lakog lanca;
- (d) konstantnu regiju teškog lanca humanog IgG1 sa mutacijom aspartata u alanin na poziciji 148, i mutacijom prolina u alanin na poziciji 212 u SEQ ID NO: 280 i konstantnu regiju kapa lakog lanca; ili
- (e) konstantnu regiju teškog lanca humanog IgG1 sa mutacijom leucina u alanin na poziciji 117 i mutacijom leucina u alanin na poziciji 118 u SEQ ID NO: 281 i konstantnu regiju kapa lakog lanca.
9. Molekula humaniziranog antitijela prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-8, koja:
- (a) veže ekstracelularni Ig-sličnu domenu LAG-3;
- (b) može reducirati vezivanje LAG-3 za molekulu glavnog kompleksa histokompatibilnosti (MHC) klase II, ili za stanicu koja eksprimira molekulu MHC klase II; ili
- (c) može poboljšati antigen-specifični T-stanični odgovor.
10. Molekula humaniziranog antitijela prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-9, naznačena time što navedena molekula antitijela ima prvu specifičnost vezivanja za LAG-3 i drugu specifičnost vezivanja za PD-1, TIM-3, CEACAM opcionalno CEACAM-1 i/ili CEACAM-5, PD-L1 ili PD-L2; i/ili gdje navedena molekula antitijela sadrži antigen-vezujući fragment antitijela, opcionalno polovinu antitijela ili antigen-vezujući fragment polovine antitijela.
11. Farmaceutska kompozicija koja sadrži molekulu humaniziranog antitijela prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-10 i farmaceutski prihvatljiv nosač, ekscipijens ili stabilizator.
12. Nukleinska kiselina koja kodira varijabilnu regiju teškog i lakog lanca antitijela molekula antitijela prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-10.
13. Ekspresijski vektor koji sadrži nukleinsku kiselinu prema patentnom zahtjevu 12.
14. Stanica-domaćin koja sadrži nukleinsku kiselinu prema patentnom zahtjevu 12.
15. Postupak za proizvodnju molekula antitijela ili njihovog fragmenta, koji obuhvaća uzgajanje stanice-domaćina prema patentnom zahtjevu 14 pod uvjetima pogodnim za ekspresiju gena.
16. Postupak za detekciju LAG-3 u biološkom uzorku, koji obuhvaća (i) dovođenje u kontakt uzorka ili subjekta (i opcionalno, referentnog uzorka ili subjekta) sa Molekulaom antitijela prema bilo kom od patentnih zahtjeva 1-10 pod uslovima koji omogućavaju da dođe do interakcije molekula antitijela i polipeptida, i (ii) detekciju oblikovanja kompleksa između molekula antitijela i uzorka ili subjekta (i opcionalno, referentnog uzorka ili subjekta).
17. Molekula humaniziranog antitijela prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-10, ili farmaceutska kompozicija prema patentnom zahtjevu 11, za uporabu u postupku stimulacije imunološkog odgovora, ili liječenja raka ili infektivne bolesti kod subjekta.
18. Molekula humaniziranog antitijela, ili farmaceutska kompozicija, za uporabu prema patentnom zahtjevu 17, naznačena time što subjekt ima, ili je identificirano da ima, jedno ili više od:
- (a) raka koji eksprimira PD-L1;
- (b) raka koji je pozitivan na jedno, dva, ili sve od PD-L1, CD8, ili IFN- γ ;
- (c) raka koji je trostruko pozitivan na PD-L1, CD8 i IFN- γ ; ili
- (d) raka koji je pozitivan na limfocite koji infiltriraju tumor (TIL).
19. Molekula humaniziranog antitijela, ili farmaceutska kompozicija, za uporabu prema patentnom zahtjevu 17, naznačena time što se molekula antitijela primjenjuje injekcijom u dozi od 1 do 30 mg/kg, ili, 1 do 5 mg/kg, opcionalno, gdje se molekula antitijela primjenjuje jednom tjedno do jednom na svaka 2, 3, ili 4 tjedna ili u dozi od 10 do 20 mg/kg svakog drugog tjedna.