



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20201928 T1

HR P20201928 T1

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

(51) MKP:

C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61K 47/68 (2017.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 05.02.2021.

(21) Broj predmeta: P20201928T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 03.12.2020.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2015076682
Datum podnošenja međunarodne prijave: 16.11.2015.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 15797954.3
Datum podnošenja europske prijave patenta: 16.11.2015.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2016079050
Datum međunarodne objave: 26.05.2016.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3221355 A1
Datum objave europske prijave patenta: 27.09.2017.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3221355 B1
Datum objave europskog patenta: 07.10.2020.

(31) Broj prve prijave: 14194136
15152141
15167173

(32) Datum podnošenja prve prijave: 20.11.2014.
22.01.2015.
11.05.2015.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP
EP
EP

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

F. Hoffmann - La Roche AG, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, CH
Christian Klein, Chruetzacherweg 41, 8906 Bonstetten, CH
Vaios Karanikas, Zuerichstrasse 71A, 8134 Adliswil, CH
Pablo Umana, Felsenrainstrasse 28, 8832 Wollerau, CH
Alfred Zippelius, c/o Universitätsspital Basel, Hebelstrasse 32, 4031 Basel, CH
Daniela Thommen, c/o Universitätsspital Basel, Hebelstrasse 32, 4031 Basel, CH
Jens Schreiner, c/o Universitätsspital Basel, Hebelstrasse 32, 4031 Basel, CH

(74) Zastupnik:

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

(54) Naziv izuma:

**KOMBINIRANA TERAPIJA BISPECIFIČNOM ANTIGEN VEZUJUĆOM MOLEKULOM KOJA
AKTIVIRA T-STANICE, ZA CD3 I FOLATNI RECEPTOR 1 (FOLR1), I ANTAGONISTOM
VEZIVANJA OSI PD-1**

HR P20201928 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Bispecifična antigen vezujuća molekula koja aktivira T-stanice i antagonist vezivanja osi PD-1, **naznačeni time, da** se upotrebljavaju za kombiniranu primjenu u liječenju raka, pri čemu bispecifična antigen vezujuća molekula koja aktivira T-stanice sadrži prvi Fab fragment sposoban za specifično vezivanje na CD3, drugi Fab fragment sposoban za specifično vezivanje na folatni receptor 1 (FolR1) i Fc domenu, gdje antagonist vezivanja osi PD-1 inhibira vezivanje PD-1 na njegove partnere za vezivanje liganda, te gdje je antagonist vezivanja osi PD-1 odabran iz skupine koja se sastoji od anti-PD-1 protutijela, anti-PD-L1 protutijela i anti-PD-L2 protutijela.
2. Bispecifična antigen vezujuća molekula koja aktivira T-stanice i antagonist vezivanja osi PD-1 za uporabu prema patentnom zahtjevu 1, **naznačeni time, da** prvi Fab fragment sadrži najmanje jedan aminokiselinski slijed regije koja određuje komplementarnost (CDR) teškog lanca odabran iz skupine koju čine SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38 i SEQ ID NO: 39 te najmanje jedan CDR lakog lanca odabran iz skupine koju čine SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34.
3. Bispecifična antigen vezujuća molekula koja aktivira T-stanice i antagonist vezivanja osi PD-1 za uporabu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 ili 2, **naznačeni time, da** prvi Fab fragment sadrži varijabilni teški lanac koji sadrži aminokiselinski slijed SEQ ID NO: 36 i varijabilni laki lanac koji sadrži aminokiselinski slijed SEQ ID NO: 31.
4. Bispecifična antigen vezujuća molekula koja aktivira T-stanice i antagonist vezivanja osi PD-1 za uporabu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 3, **naznačeni time, da** bispecifična antigen vezujuća molekula koja aktivira T-stanice dodatno sadrži treći Fab fragment sposoban za specifično vezivanje na FolR1.
5. Bispecifična antigen vezujuća molekula koja aktivira T-stanice i antagonist vezivanja osi PD-1 za uporabu prema patentnom zahtjevu 4, **naznačeni time, da** drugi i treći Fab fragment koji su sposobni za specifično vezivanje na FolR1 sadrže identične slijedove regije koja određuje komplementarnost (CDR) teškog lanca i CDR lakog lanca.
6. Bispecifična antigen vezujuća molekula koja aktivira T-stanice i antagonist vezivanja osi PD-1 za uporabu prema patentnom zahtjevu 5, **naznačeni time, da** je treći Fab fragment identičan drugom Fab fragmentu.
7. Bispecifična antigen vezujuća molekula koja aktivira T-stanice i antagonist vezivanja osi PD-1 za uporabu prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačeni time, da** Fab fragment sposoban za specifično vezivanje na folatni receptor 1 (FolR1) sadrži najmanje jedan aminokiselinski slijed regije koja određuje komplementarnost (CDR) teškog lanca odabran iz skupine koju čine SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17 i SEQ ID NO: 18 te najmanje jedan CDR lakog lanca odabran iz skupine koju čine SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34.
8. Bispecifična antigen vezujuća molekula koja aktivira T-stanice i antagonist vezivanja osi PD-1 za uporabu prema patentnom zahtjevu 7, **naznačeni time, da** Fab fragment sposoban za specifično vezivanje na folatni receptor 1 (FolR1) sadrži varijabilni teški lanac koji sadrži aminokiselinski slijed SEQ ID NO: 15 i varijabilni laki lanac koji sadrži aminokiselinski slijed SEQ ID NO: 31.
9. Bispecifična antigen vezujuća molekula koja aktivira T-stanice i antagonist vezivanja osi PD-1 za uporabu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 6, **naznačeni time, da** Fab fragment sposoban za specifično vezivanje na folatni receptor 1 (FolR1) sadrži najmanje jedan aminokiselinski slijed regije koja određuje komplementarnost (CDR) teškog lanca odabran iz skupine koju čine SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 56 i SEQ ID NO: 57 te barem jedan CDR lakog lanca odabran iz skupine koju čine SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 65.
10. Bispecifična antigen vezujuća molekula koja aktivira T-stanice i antagonist vezivanja osi PD-1 za uporabu prema patentnom zahtjevu 9, **naznačeni time, da** Fab fragment sposoban za specifično vezivanje na folatni receptor 1 (FolR1) sadrži varijabilni teški lanac koji sadrži aminokiselinski slijed SEQ ID NO: 55 i varijabilni laki lanac koji sadrži aminokiselinski slijed SEQ ID NO: 64.
11. Bispecifična antigen vezujuća molekula koja aktivira T-stanice i antagonist vezivanja osi PD-1 za uporabu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 6, **naznačeni time, da** Fab fragment sposoban za specifično vezivanje na folatni receptor 1 (FolR1) sadrži najmanje jedan aminokiselinski slijed regije koja određuje komplementarnost (CDR) teškog lanca odabran iz skupine koja sadrži SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 402 i SEQ ID NO: 400 te barem jedan CDR lakog lanca odabran iz skupine koju čine SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34.
12. Bispecifična antigen vezujuća molekula koja aktivira T-stanice i antagonist vezivanja osi PD-1 za primjenu prema patentnom zahtjevu 11, **naznačeni time, da** Fab fragment sposoban za specifično vezivanje na FolR1 sadrži:
 - a) aminokiselinski slijed regije koja određuje komplementarnost teškog lanca 1 (CDR-H1) SEQ ID NO: 16;
 - b) aminokiselinski slijed regije CDR-H2 SEQ ID NO: 402;
 - c) aminokiselinski slijed regije CDR-H3 SEQ ID NO: 400;
 - d) aminokiselinski slijed regije koja određuje komplementarnost lakog lanca 1 (CDR-L1) SEQ ID NO: 32;
 - e) aminokiselinski slijed regije CDR-L2 SEQ ID NO: 33, i
 - f) aminokiselinski slijed regije CDR-L3 SEQ ID NO: 34.
13. Bispecifična antigen vezujuća molekula koja aktivira T-stanice i antagonist vezivanja osi PD-1 za uporabu prema patentnom zahtjevu 12, **naznačeni time, da** Fab fragment sposoban za specifično vezivanje na FolR1 sadrži varijabilni teški lanac koji sadrži aminokiselinski slijed SEQ ID NO: 401 i varijabilni laki lanac koji sadrži aminokiselinski slijed SEQ ID NO: 31.
14. Bispecifična antigen vezujuća molekula koja aktivira T-stanice i antagonist vezivanja osi PD-1 za uporabu prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačeni time, da** (i) anti-PD-L1 protutijelo je monoklonsko

protutijelo, ili (ii) anti-PD-L1 protutijelo je fragment protutijela odabran iz skupine koja se sastoji od fragmenata Fab, Fab'-SH, Fv, scFv i (Fab')₂, ili (iii) anti-PD-L1 protutijelo je humanizirano protutijelo ili humano protutijelo.

- 5 15. Bispecifična antigen vezujuća molekula koja aktivira T-stanice i antagonist vezivanja osi PD-1 za uporabu prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačeni time, da** (i) anti-PD-L1 protutijelo sadrži teški lanac koji sadrži HVR-H1 slijed SEQ ID NO:289, HVR-H2 slijed SEQ ID NO:290, i HVR-H3 slijed SEQ ID NO:291; te laki lanac koji sadrži HVR-L1 slijed SEQ ID NO: 292, HVR-L2 slijed SEQ ID NO: 293, i HVR-L3 slijed SEQ ID NO: 294, ili (ii) protutijelo sadrži varijabilnu regiju teškog lanca koja sadrži aminokiselinski slijed SEQ ID NO:280 ili SEQ ID NO:281 i varijabilnu regiju lakog lanca koja sadrži aminokiselinski slijed SEQ ID NO:383.
- 10 16. Bispecifična antigen vezujuća molekula koja aktivira T-stanice i antagonist vezivanja osi PD-1 za uporabu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 15, **naznačeni time, da** nadalje obuhvaća davanje pojedincu antagonista T-staničnog imunoglobulina i mucina-3 (TIM3), pri čemu TIM3 antagonist je anti-TIM3 protutijelo.
- 15 17. Bispecifična antigen vezujuća molekula koja aktivira T-stanice i antagonist vezivanja osi PD-1 za uporabu prema patentnom zahtjevu 16, **naznačeni time, da** (i) anti-TIM3 protutijelo je monoklonsko protutijelo, ili (ii) anti-TIM3 protutijelo je humano, humanizirano ili kimerno protutijelo, ili (iii) anti-TIM3 protutijelo je fragment protutijela koji se veže na TIM3, ili (iv) anti-TIM3 protutijelo je Fab fragment.
- 20 18. Bispecifična antigen vezujuća molekula koja aktivira T-stanice i antagonist vezivanja osi PD-1 za uporabu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 17, **naznačeni time, da** se (i) antagonist vezivanja osi PD-1 primjenjuje prije FoLR1 TCB, ili (ii) antagonist vezivanja osi PD-1 se primjenjuje istovremeno s FoLR1 TCB, ili (iii) antagonist vezivanja osi PD-1 se primjenjuje nakon FoLR1 TCB.
- 25 19. Bispecifična antigen vezujuća molekula koja aktivira T-stanice i antagonist vezivanja osi PD-1 za uporabu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 18, **naznačeni time, da** je rak odabran iz skupine koja se sastoji od raka jajnika, raka pluća, raka dojke, raka bubrega, kolorektalnog raka, raka endometrija.
- 30 20. Bispecifična antigen vezujuća molekula koja aktivira T-stanice i antagonist vezivanja osi PD-1 za uporabu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 19, **naznačeni time, da** se ili bispecifična antigen vezujuća molekula koja aktivira T-stanice ili antagonist vezivanja osi PD-1 primjenjuje intravenozno, intramuskularno, supkutano, topikalno, oralno, transdermalno, intraperitonealno, intraorbitalno, implantacijom, inhalacijom, intratekalno, intraventrikularno ili intranazalno.
- 35 21. Komplet, **naznačen time, da** sadrži bispecifičnu antigen vezujuću molekulu koja aktivira T-stanice, specifičnu za folatni receptor 1 (FolR1) i CD3, za uporabu bispecifične antigen vezujuće molekule koja aktivira T-stanice s antagonistom vezivanja osi PD-1, pri čemu se primjenjuju u liječenju ili odgađanju progresije raka kod pojedinca, gdje antagonist vezivanja osi PD-1 je anti-PD-1 protutijelo ili anti-PD-L1 protutijelo.
- 40 22. Komplet za uporabu prema patentnom zahtjevu 21, **naznačen time, da** služi za primjenu bispecifične antigen vezujuće molekule koja aktivira T-stanice s TIM3 antagonistom.
23. Komplet, **naznačen time, da** sadrži bispecifičnu antigen vezujuću molekulu koja aktivira T-stanice, specifičnu za folatni receptor1 (FolR1) i CD3, i antagonist vezivanja osi PD-1, za uporabu bispecifične antigen vezujuće molekule koja aktivira T-stanice i antagonista vezivanja osi PD-1, pri čemu se primjenjuju u liječenju ili odgađanju progresije raka kod pojedinca, s time da antagonist vezivanja osi PD-1 je anti-PD-1 protutijelo ili anti-PD-L1 protutijelo.
24. Komplet za uporabu prema patentnom zahtjevu 23, **naznačen time, da** nadalje sadrži TIM3 antagonist, te time, da TIM3 antagonist je anti-TIM3 protutijelo.