

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

- (10) **FI/EP3294319 T3**
- (12) **EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS
ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT
TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**
- (45) Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av översättning - **19.07.2024**
Translation available to the public
- (97) Eurooppapatentin myöntämispäivä - Meddelandedatum för **24.04.2024**
det europeiska patentet - Date of grant of European patent
- (51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -
International patent classification
A61K 38/17 (2006 . 01)
A61K 39/395 (2006 . 01)
C07K 16/28 (2006 . 01)
- (96) Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan - **EP16722891.5**
European patent application
- (22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **13.05.2016**
- (97) Patenttihakemuksen julkiseksitulospäivä - Patentansökans **21.03.2018**
publiceringsdag - Patent application available to the public
- (86) Kansainvälinen hakemus - Internationell **13.05.2016 PCT/EP2016060919**
ansökan - International application
- (30) Etuoikeus - Prioritet - Priority
13.05.2015 US US201562160794 P

(73) Haltija - Innehavare - Holder
1• Ablynx NV, Technologiepark 21 , 9052 Ghent-Zwijnaarde , (BE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor
1• ROOBROUCK, Annelies, Noenendal 25 , 9700 Oudenaarde , (BE)
2• VAN HOORICK, Diane, Warande 118 , 9270 Laarne , (BE)
3• VIEIRA, Joao, 52 Miles East , OX11 6EE Didcot , (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent
Papula Oy, P.O.Box 981 , 00101 Helsinki , (FI)

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
CD3-REAKTIIVISUUTEN PERUSTUEN T-SOLUJA REKRYTOIVIA POLYPEPTIDEJÄ
T CELL RECRUITING POLYPEPTIDES BASED ON CD3 REACTIVITY

Patenttivaatimukset

1. Polypeptidi, joka käsittää ensimmäisen ja toisen immunoglobuliinin yksittäisen vaihtelevan domeenin (ISV), jossa
- mainitulla ensimmäisellä ISV:llä on suuri affiniteetti/ISV sitoutuu erilaistumisklusteri 3:een (CD3), joka on läsnä T-solussa;
 - mainitulla toisella ISV:llä on suuri affiniteetti/ISV sitoutuu ensimmäiseen antigeeniin, joka on kohdesolussa;
- jossa mainittu ensimmäinen antigeeni on erilainen kuin mainittu CD3;
- jossa mainittu kohdesolu on erilainen kuin mainittu T-solu; ja
- jossa mainittu ensimmäinen ISV koostuu olennaisesti 4 runkoalueesta (FR1-FR4, vastaavasti) ja 3:sta komplementaarisuuden määrittävästä alueesta (CDR1-CDR3, vastaavasti), jossa:
- (i) CDR1 on valittu ryhmästä, joka koostuu seuraavista:
 - (a) SEQ ID NO: 81-87; ja
 - (b) aminohapposekvenssit, joissa on 4, 3, 2 tai 1 aminohapon ero sekvenssin SEQ ID NO: 81 mukaiseen aminohapposekvenssiin; ja/tai
 - (ii) CDR2 on valittu ryhmästä, joka koostuu seuraavista:
 - (c) SEQ ID NO: 101-109; ja
 - (d) aminohapposekvenssit, joissa on 4, 3, 2 tai 1 aminohapon ero sekvenssin SEQ ID NO: 101 mukaiseen aminohapposekvenssiin; ja/tai

(iii) CDR3 on valittu ryhmästä, joka koostuu seuraavista:

(e) SEQ ID NO: 123-127; ja

5 (f) aminohapposekvenssit, joissa on 3, 2 tai 1 aminohapon ero sekvenssin SEQ ID NO: 123 mukaiseen aminohapposekvenssiin.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen polypeptidi, jossa mainittu kohdesolussa oleva ensimmäinen antigeeni on
10 tuumoriantigeeni, edullisesti tuumoriin assosioitunut antigeeni (TAA).

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen polypeptidi, joka käsittää lisäksi kolmannen ISV:n, jolla on suuri
15 affiniteetti kohdesolussa olevaan toiseen antigeeniin / sitoutuu siihen, jossa mainittu toinen antigeeni on erilainen kuin mainittu ensimmäinen antigeeni.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen polypeptidi, jossa
20 mainittu kohdesolussa oleva toinen antigeeni on tuumoriantigeeni, edullisesti tuumoriin assosioitunut antigeeni (TAA).

5. Jonkin patenttivaatimuksista 2-4 mukainen
25 polypeptidi, jossa mainitut TAA:t ovat riippumattomasti valittu ryhmästä, joka koostuu seuraavista: melanoomaan assosioitunut kondroitiinisulfaattiproteoglykaani (MCSP), epidermaalisen kasvutekijän reseptori (EGFR), fibroblastien aktivaatioproteiini (FAP), MART-1,
30 karsinoembryonaalinen antigeeni ("CEA"), gp100, MAGE-1, HER-2 ja LewisY-antigeenit, CD123, CD44, CLL-1, CD96, CD47, CD32, CXCR4, Tim-3, CD25, TAG-72, Ep-CAM, PSMA,

PSA, GD2, GD3, CD4, CD5, CD19, CD20, CD22, CD33, CD36, CD45, CD52 ja CD147, kasvutekijäreseptorit, mukaan lukien ErbB3 ja ErbB4, ja sytokiinireseptorit, mukaan lukien interleukiini-2-reseptorin gammaketju (CD132-
5 antigeeni), interleukiini-10-reseptorin alfaketju (IL-10R-A), interleukiini-10-reseptorin beetaketju (IL-10R-B), interleukiini-12-reseptorin beeta-1-ketju (IL-12R-beeta1), interleukiini-12-reseptorin beeta-2-ketju (IL-12-reseptorin beeta-2), interleukiini-13-reseptorin
10 alfa-1-ketju (IL-13R-alfa-1) (CD213a1-antigeeni), interleukiini-13-reseptorin alfa-2-ketju (interleukiini-13:aa sitova proteiini), interleukiini-17-reseptori (IL-17-reseptori), interleukiini-17B-reseptori (IL-17B-reseptori), interleukiini-21-
15 reseptorin esiaste (IL-21R), tyypin I interleukiini-1-reseptori (IL-1R-1) (CD121a), tyypin II interleukiini-1-reseptori (IL-1R-beeta) (CDw121b), interleukiini-1-reseptorin antagonistiproteiini (IL-1ra), interleukiini-2-reseptorin alfaketju (CD25-antigeeni),
20 interleukiini-2-reseptorin beetaketju (CD122-antigeeni), interleukiini-3-reseptorin alfaketju (IL-3R-alfa) (CD123-antigeeni), CD30, IL23R, IGF-1R, IL5R, IgE, CD248 (endosialiini), CD44v6, gpA33, Ron, Trop2, PSCA, klaudiini 6, klaudiini 18.2, CLEC12A, CD38, ephA2,
25 c-Met, CD56, MUC16, EGFRvIII, AGS-16, CD27L, Nectin-4, SLITRK6, mesoteliini, folaattireseptori, kudostekijä, axl, glypikaani-3, CA9, Cripto, CD138, CD37, MUC1, CD70, gastriinia vapauttavan peptidin reseptori, PAP, CEACAM5, CEACAM6, CXCR7, N-kadheriini, FXYD2 gamma a,
30 CD21, CD133, Na/K-ATPaasi, mlgM (membraaniin sitoutunut IgM), mlgA (membraaniin sitoutunut IgA), Mer, Tyro2, CD120, CD95, CA 195, DR5, DR6, DcR3 ja CAIX,

6. Jonkin patenttivaatimuksista 2-5 mukainen polypeptidi, jossa mainittu ensimmäinen antigeeni ja mainittu toinen antigeeni on valittu ryhmästä, joka
5 koostuu seuraavista:

- EGFR ensimmäisenä antigeenina ja CEA toisena antigeenina;
- CD19 ensimmäisenä antigeenina ja CD20 toisena antigeenina;
- 10 - CD19 ensimmäisenä antigeenina ja CD22 toisena antigeenina;
- CD123 ensimmäisenä antigeenina ja Tim-3 toisena antigeenina; ja
- CD123 ensimmäisenä antigeenina ja CD69 toisena
15 antigeenina.

7. Jonkin patenttivaatimuksista 1-6 mukainen polypeptidi, joka käsittää lisäksi seerumiproteiinia sitovan osan.
20

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen polypeptidi, jossa mainittu seerumiproteiinia sitova osa on seerumialbumiinia sitova ISV.

25 9. Polypeptidi, joka sitoo spesifisesti CD3:aa ja joka käsittää 4 runkoaluetta (FR1-FR4, vastaavasti) ja 3 komplementaarisuuden määrittävää aluetta (CDR1-CDR3, vastaavasti) tai koostuu olennaisesti niistä, jossa:

- (i) CDR1 on valittu ryhmästä, joka koostuu
30 seuraavista:
 - (a) SEQ ID NO: 81-87; tai

- (b) aminohapposekvenssit, joissa on 4, 3, 2 tai 1 aminohapon ero jonkin sekvensseistä SEQ ID NO: 81 mukaiseen aminohapposekvenssiin, edellyttäen, että polypeptidi, joka käsittää CDR1:n, jossa on 4, 3, 2 tai 1 aminohapon ero, sitoo CD3:aa likimäärin samalla tai suuremmalla affiniteetilla verrattuna polypeptidin, joka käsittää CDR1:n, jossa ei ole 4, 3, 2 tai 1 aminohapon eroa, sitomiseen, jossa mainittu affiniteetti mitataan pintaplasmoniresonanssilla; ja/tai
- (ii) CDR2 on valittu ryhmästä, joka koostuu seuraavista:
- (c) SEQ ID NO: 101-109; tai
- (d) aminohapposekvenssit, joissa on 4, 3, 2 tai 1 aminohapon ero jonkin sekvensseistä SEQ ID NO: 101 mukaiseen aminohapposekvenssiin, edellyttäen, että polypeptidi, joka käsittää CDR2:n, jossa on 4, 3, 2 tai 1 aminohapon ero, sitoo CD3:aa likimäärin samalla tai suuremmalla affiniteetilla verrattuna polypeptidin, joka käsittää CDR2:n, jossa ei ole 4, 3, 2 tai 1 aminohapon eroa, sitomiseen, jossa mainittu affiniteetti mitataan pintaplasmoniresonanssilla; ja/tai
- (iii) CDR3 on valittu ryhmästä, joka koostuu seuraavista:
- (e) SEQ ID NO: 123-127; tai
- (f) aminohapposekvenssit, joissa on 4, 3, 2 tai 1 aminohapon ero jonkin sekvensseistä SEQ ID NO: 123 mukaiseen aminohapposekvenssiin, edellyttäen, että polypeptidi, joka käsittää CDR3:n, jossa on 4, 3, 2 tai 1 aminohapon ero, sitoo CD3:aa likimäärin samalla tai suuremmalla affiniteetilla verrattuna

polypeptidin, joka käsittää CDR3:n, jossa ei ole 4, 3, 2 tai 1 aminohapon eroa, sitomiseen, jossa mainittu affiniteetti mitataan pintaplasmoniresonanssilla.

5

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen polypeptidi, joka käsittää lisäksi seerumiproteiinia sitovan osan.

11. Patenttivaatimuksen 9 mukainen polypeptidi, jossa mainittu seerumiproteiinia sitova osa on ISV, joka sitoo seerumialbumiinia.

12. Nukleiinihappo tai nukleiinihapposekvenssi, joka koodaa jonkin patenttivaatimuksista 1-11 mukaista polypeptidiä, tai vektori, joka käsittää mainitun nukleiinihapon tai nukleiinihapposekvenssin.

13. Isäntäsolu, joka on muunnettu tai transfektoitu patenttivaatimuksen 12 mukaisella nukleiinihapolla tai nukleiinihapposekvenssillä tai vektorilla.

14. Menetelmä jonkin patenttivaatimuksista 1-11 mukaisen polypeptidin tuottamiseksi, jossa mainittu menetelmä käsittää patenttivaatimuksen 13 mukaisen isäntäsolun viljelemisen olosuhteissa, jotka sallivat jonkin patenttivaatimuksista 1-11 mukaisen polypeptidin ilmentymisen, ja tuotetun polypeptidin ottamisen talteen viljelmästä.

15. Farmaseuttinen koostumus, joka käsittää jonkin patenttivaatimuksista 1-11 mukaisen polypeptidin.

16. Jonkin patenttivaatimuksista 1-11 mukainen polypeptidi käytettäväksi sitä tarvitsevan kohteen hoitamiseksi.

5 17. Jonkin patenttivaatimuksista 1-11 mukainen polypeptidi käytettäväksi sairauden ennaltaehkäisyssä, hoidossa tai parantamisessa, joka sairaus on valittu ryhmästä, joka koostuu proliferaatiivisesta sairaudesta, tulehdussairaudesta, infektiösairaudesta ja
10 autoimmuunisairaudesta.

18. Polypeptidi käytettäväksi patenttivaatimuksen 17 mukaisesti, jossa mainittu proliferaatiivinen sairaus on syöpä.

15

19. Polypeptidi käytettäväksi patenttivaatimuksen 18 mukaisesti, jossa mainittu syöpä on valittu ryhmästä, joka koostuu karsinoomista, glioomista, mesotelioomista, melanoomista, lymfoomista,
20 leukemioista, adenokarsinoomista: rintasyövästä, munasarjasyövästä, kohdunkaulasyövästä, glioblastoomasta, multippelistä myeloomasta (mukaan lukien merkitykseltään epäselvä monoklonaalinen gammapatia, oireeton ja oireinen myelooma),
25 eturauhassyövästä ja Burkittin lymfoomasta, pään ja kaulan alueen syövästä, koolonsyövästä, kolorektaalisyövästä, ei-pienisoluisesta keuhkosityövästä, pienisoluisesta keuhkosityövästä, ruokatorvisyövästä, mahasyövästä, haimasyövästä, maksan
30 ja sappiteiden syövästä, sappirakkosityövästä, ohutsuolisyövästä, peräsuolisyövästä, munuaissyövästä, rakkosityövästä, eturauhassyövästä, penissyövästä,

virtsaputkisyövästä, kivessyövästä, emätinsyövästä,
kohtusyövästä, kilpirauhassyövästä,
lisäkilpirauhassyövästä, lisämunuaissyövästä, haiman
endokriinisestä syövästä, karsinoidisyövästä,
5 luusyövästä, ihosyövästä, retinoblastoomista, Hodgkin-
lymfoomasta, non-Hodgkin-lymfoomasta, Kaposin
sarkoomasta, multisentrisestä Castlemanin taudista tai
AIDS:iin liittyvästä primaarisesta effuusiolympoomasta,
neuroektodermaalisista kasvaimista,
10 rabdomyosarkoomasta; sekä minkä tahansa edeltävän
syövän mistä tahansa etäpesäkkeestä.