



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20211317 T1



HR P20211317 T1

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

(51) MKP:

C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
G01N 33/574 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61K 47/68 (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 26.11.2021.

(21) Broj predmeta: P20211317T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 16.08.2021.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2014053512
Datum podnošenja međunarodne prijave: 29.08.2014.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 14839399.4
Datum podnošenja europske prijave patenta: 29.08.2014.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2015031815
Datum međunarodne objave: 05.03.2015.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3038650 A2
Datum objave europske prijave patenta: 06.07.2016.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3038650 B1
Datum objave europskog patenta: 26.05.2021.

(31) Broj prve prijave: 201361872407 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 30.08.2013. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US
201361875475 P 09.09.2013. US
201461940184 P 14.02.2014. US

(73) Nositelj patenta:

ImmunoGen, Inc., 830 Winter Street, Waltham, MA 02451, US

(72) Izumitelji:

Olga Ab, 26 Bayberry Circle, 02054 Millis, MA, US

Daniel Tavares, 27 Sylvester Road, 01760 Natick, MA, US

Julianto Setiady, 111 Burlington St., Lexington, 02420 MA, US

Sharron Ladd, 9970 Joslin Lake Rd., Gregory, 48137 MI, US

Christina N. Carrigan, 4003 24th St., Apt.3, 94114 San Francisco, CA, US

Lingyun Rui, 11 Arrowhead Road, Weston, 02493 MA, US

(74) Zastupnik:

Odvjetnica Gorana Grubišić, dipl.iur., 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

ANTITIJELA I ANALIZE ZA DETEKCIJU FOLAT RECEPTORA 1

HR P20211317 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment koji se specifično veže za epitop FOLR1, pri čemu antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment sadrži VH CDR1-3 i VL CDR1-3 sekvence polipeptida odabrane od skupine koja se sastoji od:
 - (a) SEQ ID NOs: 3-8, slijedom;
 - (b) SEQ ID NOs: 9-14, slijedom;
 - (c) SEQ ID NOs: 15-20, slijedom;
 - (d) SEQ ID NOs: 21-26, slijedom;
 - (e) SEQ ID NOs: 3-5 i SEQ ID NOs: 59, 7 i 8, slijedom;
 - (f) SEQ ID NOs: 3, 60 i 5 te SEQ ID NOs: 6-8, slijedom;
 - (g) SEQ ID NOs: 3, 61 i 5 te SEQ ID NOs: 6-8, slijedom;
 - (h) SEQ ID NOs: 3, 60 i 5 te SEQ ID NOs: 59, 7 i 8, slijedom; i
 - (i) SEQ ID NOs: 3, 61 i 5 te SEQ ID NOs: 59, 7 i 8, slijedom.
2. Antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment koji se specifično veže za FOLR1, pri čemu antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment sadrži varijabilnu regiju humaniziranog teškog lanca koja sadrži CDR1, CDR2 i CDR3 regije koje sadrže amino kiseline iz SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 ili 53 i SEQ ID NO: 54, slijedom, varijabilnu regiju humaniziranog lakog lanca koja sadrži CDR1, CDR2 i CDR3 regije koje sadrže amino kiseline iz SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49 i SEQ ID NO: 50, slijedom, te mišju konstantnu regiju, posebno pri čemu varijabilna regija humaniziranog teškog lanca sadrži amino kiseline iz SEQ ID NO: 45 te varijabilna regija humaniziranog lakog lanca sadrži amino kiseline iz SEQ ID NO: 47.
3. Antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment prema zahtjevu 1, pri čemu antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment sadrži sekvence polipeptida koje sadrže amino kiseline iz sekvenci odabranih od skupine koja se sastoji od:
 - (a) SEQ ID NO: 27 i SEQ ID NO: 28;
 - (b) SEQ ID NO: 29 i SEQ ID NO: 30;
 - (c) SEQ ID NO: 31 i SEQ ID NO: 32;
 - (d) SEQ ID NO: 62 i SEQ ID NO: 63 ili SEQ ID NO: 64;
 - (e) SEQ ID NO: 65 i SEQ ID NO: 66 ili SEQ ID NO: 67;
 - (f) SEQ ID NO: 68 i SEQ ID NO: 69.
4. Antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment prema zahtjevu 1 ili 3,
 - i) pri čemu se antitijelo dobiva rekombinantno; i/ili
 - ii) pri čemu je spomenuto antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment mišji, ne-humani, humanizirani, kimerni, izdvojeni, i/ili
 - iii) pri čemu se spomenuto antitijelo veže za humani FOLR1 ali ne FOLR2 ili FOLR3; i/ili
 - iv) koje je antitijelo pune dužine ili koje je antigen-vezujući fragment.
5. Antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment prema bilo kojem od zahtjeva 1-4
 - i) koje se veže za humani folat receptor 1 s Kd od 0,5 do 10 nM; i/ili
 - ii) koje se veže za humani folat receptor 1 s Kd od 1,0 nM ili bolje; i/ili
 - iii) pri čemu je antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment prepoznatljivo označen.
6. Stanica koja proizvodi antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment prema bilo kojem od zahtjeva 1-5.
7. Postupak stvaranja antitijela ili njegovog antigen-vezujućeg fragmenta prema bilo kojem od zahtjeva 1-5, koji sadrži (a) kultiviranje stanice prema zahtjevu 6; te (b) izoliranje spomenutog antitijela ili njegovog antigen-vezujućeg fragmenta od spomenute kultivirane stanice.
8. Sastav koji sadrži antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment prema bilo kojem od zahtjeva 1-5 i pufer odabran od skupine koja se sastoji od: FACS pufera, IHC pufera, te ELISA pufera.
9. Postupak detekcije FOLR1 ekspresije u uzorku koji sadrži kontaktiranje spomenutog uzorka s antitijelom ili njegovim antigen-vezujućim fragmentom prema bilo kojem od zahtjeva 1-5 ili sa sastavom prema zahtjevu 8; posebno pri čemu
 - a) spomenuto antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment je prepoznatljivo označen, posebno pri čemu je spomenuta oznaka odabrana od skupine koja se sastoji od imunofluorescentne oznake, kemiluminescentne oznake, fosforescentne oznake, enzimske oznake, radiooznake, avidina/biotina, čestica koloidnog zlata, obojanih čestica i magnetskih čestica; i/ili
 - b) pri čemu se FOLR1 ekspresija određuje pomoću radioimunoanalize, Western blot analize, citometrije, imunofluorescentne analize, enzimske imunoanalize, imunoprecipitacijske analize, kemiluminescentne analize, ili imunohistokemijske analize, posebno pri čemu b1) citometrija je protočna citometrija ili b2) pri čemu se ekspresija FOLR1 određuje pomoću IHC.
10. Postupak za identificiranje raka kao vjerojatnog za reagiranje na aktivni agens koji sadrži anti-FOLR1 antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment, spomenuti postupak sadrži:
 - (a) kontaktiranje biološkog uzorka koji sadrži stanice spomenutog raka s antitijelom ili njegovim antigen-

vezujućim fragmentom prema bilo kojem od zahtjeva 1-5 ili sastavom prema zahtjevu 8; i

(b) detektiranje vezanja spomenutog antitijela ili njegovog antigen-vezujućeg fragmenta za FOLR1 u spomenutom biološkom uzorku iz (a).

11. Aktivni agens koji sadrži anti-FOLR1 antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment za uporabu u

A) postupku povećavanja efikasnosti liječenja raka s aktivnim agensom koji sadrži anti-FOLR1 antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment, spomenuti postupak sadrži primjenu aktivnog agensa kod subjekta koji ima rak, pri čemu je detektirana povećana ekspresija FOLR1 u uzorku raka iz spomenutog subjekta koristeći antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment prema bilo kojem od zahtjeva 1-5 ili sastav prema zahtjevu 8,

ili

B) postupak liječenja pacijenta koji ima rak, spomenuti postupak sadrži:

(a) određivanje broja FOLR1 ekspresije iz detekcije FOLR1 ekspresije u uzorku raka dobivenom od pacijenta, pri čemu se detekcija vrši koristeći antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment prema bilo kojem od zahtjeva 1-5 ili sastav prema zahtjevu 8; i

(b) primjenu spomenutog aktivnog agensa koji sadrži FOLR1 antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment kod pacijenta ukoliko broj naznačuje da će pacijent imati koristi od primjene aktivnog agensa,

ili

C) postupak liječenja pacijenta koji ima rak, spomenuti postupak sadrži:

(a) detektiranje ekspresije FOLR1 u uzorku raka dobivenom od pacijenta, pri čemu se detekcija vrši koristeći antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment prema bilo kojem od zahtjeva 1-5 ili sastav prema zahtjevu 8;

(b) određivanje broja FOLR1 ekspresije za spomenuti uzorak raka; i

(c) primjenu spomenutog aktivnog agensa koji sadrži FOLR1 antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment kod pacijenta ukoliko broj naznačuje da će pacijent imati koristi od primjene aktivnog agensa.

12. Postupak identificiranja raka kao osjetljivog na liječenje anti-FOLR1 aktivnim agensom, spomenuti postupak sadrži:

A)

(a) detektiranje razine ekspresije FOLR1 u uzorku raka iz spomenutog raka koristeći antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment prema bilo kojem od zahtjeva 1-5 ili sastav prema zahtjevu 8, pri čemu spomenuto detektiranje sadrži uporabu postupka koji razlučuje između intenziteta mrljanja ili uniformnosti mrljanja u FOLR1 ekspresivnom uzorku raka u usporedbi s intenzitetom mrljanja ili uniformnosti mrljanja u jednom ili više referentnih uzoraka;

(b) određivanje FOLR1 intenziteta mrljanja ili broja uniformnosti mrljanja za spomenuti uzorak raka; i

(c) uspoređivanje FOLR1 intenziteta mrljanja ili broja uniformnosti mrljanja određenog u koraku (b) s relativnom vrijednosti određenom mjerenjem FOLR1 proteinske ekspresije u barem jednom referentnom uzorku, pri čemu je spomenuti barem jedan referentni uzorak tkivo, stanica, ili uzorak staničnog peleta koji nije osjetljiv na liječenje aktivnim agensom koji sadrži anti-FOLR1 antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment i pri čemu broj FOLR1 intenziteta mrljanja za spomenuti uzorak raka određen u koraku (b) veći od spomenute relativne vrijednosti identificira spomenuti rak kao osjetljiv na liječenje aktivnim agensom,

ili B)

(a) detektiranje razine membranske ekspresije FOLR1 u uzorku raka iz spomenutog raka koristeći antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment prema bilo kojem od zahtjeva 1-5 ili sastav prema zahtjevu 8, u usporedbi s membranskim FOLR1 u jednom ili više referentnih uzoraka;

(b) određivanje FOLR1 broja za spomenuti uzorak raka; i

(c) uspoređivanje FOLR1 broja određenog u koraku (b) s relativnom vrijednosti određenom mjerenjem membranskog FOLR1 u barem jednom referentnom uzorku, pri čemu je spomenuti barem jedan referentni uzorak tkivo, stanica, ili uzorak staničnog peleta koji nije osjetljiv na liječenje aktivnim agensom koji sadrži anti-FOLR1 antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment i pri čemu FOLR1 broj za spomenuti uzorak raka određen u koraku (b) veći od spomenute relativne vrijednosti identificira spomenuti rak kao osjetljiv na liječenje aktivnim agensom,

ili C)

(a) detektiranje razine ekspresije FOLR1 u uzorku raka iz spomenutog raka koristeći antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment prema bilo kojem od zahtjeva 1-5 ili sastav prema zahtjevu 8, pri čemu spomenuto detektiranje sadrži uporabu postupka koji razlučuje između intenziteta mrljanja ili uniformnosti mrljanja u FOLR1 ekspresivnom uzorku raka u usporedbi s intenzitetom mrljanja ili uniformnosti mrljanja u jednom ili više referentnih uzoraka;

(b) određivanje FOLR1 intenziteta mrljanja ili broja uniformnosti mrljanja za spomenuti uzorak raka; i

(c) uspoređivanje FOLR1 intenziteta mrljanja ili broja uniformnosti mrljanja određenog u koraku (b) s relativnom vrijednosti određenom mjerenjem FOLR1 proteinske ekspresije u barem jednom referentnom uzorku, pri čemu je spomenuti barem jedan referentni uzorak tkivo, stanica, ili uzorak staničnog peleta koji je osjetljiv na liječenje aktivnim agensom koji sadrži anti-FOLR1 antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment i pri čemu broj FOLR1 intenziteta mrljanja za spomenuti uzorak raka određen u koraku (b) veći ili jednak spomenutoj relativnoj vrijednosti identificira spomenuti rak kao osjetljiv na liječenje aktivnim

agensom,
ili D)

- (a) detektiranje razine membranske ekspresije FOLR1 u uzorku raka iz spomenutog raka koristeći antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment prema bilo kojem od zahtjeva 1-5 ili sastav prema zahtjevu 8, u usporedbi s jednim ili više referentnih uzoraka membranskog FOLR1;
 - (b) određivanje FOLR1 zbroja za spomenuti uzorak raka; i
 - (c) uspoređivanje FOLR1 zbroja određenog u koraku (b) s relativnom vrijednosti određenom mjerenjem membranskog FOLR1 u barem jednom referentnom uzorku, pri čemu je spomenuti barem jedan referentni uzorak tkivo, stanica, ili uzorak staničnog peleta koji je osjetljiv na liječenje aktivnim agensom koji sadrži anti-FOLR1 antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment i pri čemu FOLR1 zbroj za spomenuti uzorak raka određen u koraku (b) veći ili jednak spomenutoj relativnoj vrijednosti identificira spomenuti rak kao osjetljiv na liječenje aktivnim agensom.
13. Postupak ili aktivni agens za uporabu prema bilo kojem od zahtjeva 10 do 12,
 - a) pri čemu postupak dalje sadrži primjenu aktivnog agensa koji sadrži anti-FOLR1 antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment kod subjekta od kojeg je dobiven uzorak raka ili biološki uzorak, ili
 - b) pri čemu je spomenuti uzorak raka ili biološki uzorak tjelesna izlučevina, stanica, ili uzorak tkiva, posebno pri čemu je spomenuta tjelesna izlučevina krv, ascites, urin, plazma, serum ili periferna krv.
 14. Postupak ili aktivni agens za uporabu prema bilo kojem od zahtjeva 9 do 11, 12A), 12C) i 13, pri čemu
 - a1) FOLR1 je membranski FOLR1 ili a2) FOLR1 je odbačeni FOLR1; i/ili
 - b) detektiranje je pomoću enzimom vezane imunosorbentske analize (ELISA), posebno pri čemu spomenuta ELISA je sendvič ELISA.
 15. Postupak ili aktivni agens za uporabu prema bilo kojem od zahtjeva 9 do 14, pri čemu je detektiranje pomoću imunohistokemije (IHC); posebno
 - a) pri čemu je spomenuti IHC kalibrirani IHC koji može razlučiti različite razine FOLR1 ekspresije; i/ili
 - b) pri čemu spomenuti IHC razlučuje između intenziteta mrljanja i uniformnosti mrljanja u FOLR1 ekspresirajućem uzorku raka ili biološkom uzorku u usporedbi s referentnim uzorkom; i/ili
 - c1) pri čemu se IHC izvodi ručno ili c2) pri čemu se IHC izvodi koristeći automatizirani sustav; i/ili
 - d) pri čemu se zbroj FOLR1 određuje iz IHC; posebno
 - d-1) pri čemu zbroj od barem 2 identificira rak kao vjerojatan da će reagirati na aktivni agens koji sadrži anti-FOLR1 antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment ili naznačuje da će pacijent imati koristi od primjene aktivnog agensa koji sadrži anti-FOLR1 antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment, posebno pri čemu je rak rak pluća ili rak endometrija, ili
 - d-2) pri čemu zbroj od barem 2 homo identificira rak kao vjerojatan da će reagirati na aktivni agens koji sadrži anti-FOLR1 antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment ili naznačuje da će pacijent imati koristi od primjene aktivnog agensa koji sadrži anti-FOLR1 antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment, posebno pri čemu je rak rak pluća ili rak endometrija, ili
 - d-3) pri čemu zbroj od barem 2 hetero identificira rak kao vjerojatan da će reagirati na aktivni agens koji sadrži anti-FOLR1 antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment ili naznačuje da će pacijent imati koristi od primjene aktivnog agensa koji sadrži anti-FOLR1 antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment, posebno pri čemu je rak rak pluća ili rak endometrija, ili
 - d-4) pri čemu barem 25 % FOLR1 membranske ekspresije s intenzitetom od barem 2 identificira rak kao vjerojatan da će reagirati na aktivni agens koji sadrži anti-FOLR1 antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment ili naznačuje da će pacijent imati koristi od primjene aktivnog agensa koji sadrži anti-FOLR1 antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment, ili
 - d-5) pri čemu više od 75 % FOLR1 membranske ekspresije s intenzitetom od barem 2 identificira rak kao vjerojatan da će reagirati na aktivni agens koji sadrži anti-FOLR1 antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment ili naznačuje da će pacijent imati koristi od primjene aktivnog agensa koji sadrži anti-FOLR1 antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment.
 16. Postupak ili aktivni agens za uporabu prema bilo kojem od zahtjeva 10, 11 i 12-15, pri čemu
 - i) spomenuti referentni uzorak je pozitivni referentni uzorak ili negativni referentni uzorak; i/ili
 - ii) referentni uzorak sadrži stanice, stanične pelete, ili tkiva.
 17. Postupak ili aktivni agens za uporabu prema bilo kojem od zahtjeva 10-16,
 - i) pri čemu antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment prema bilo kojem od zahtjeva 1-5, dalje sadrži detekcijski reagens odabran od skupine koja se sastoji od: enzima, fluorofora, radioaktivne oznake, i luminofera, posebno pri čemu je spomenuti detekcijski reagens odabran od skupine koja se sastoji od: biotina, digoksigenina, fluoresceina, tritija, i rodamina; i/ili
 - ii) pri čemu je spomenuti rak FOLR1 pozitivni rak; i/ili
 - iii) pri čemu je spomenuti rak odabran od skupine koja se sastoji od raka jajnika, mozga, dojke, mjehura, endometrija, gušterače, bubrega, raka peritoneuma, i raka pluća, posebno iii-a) pri čemu je rak pluća rak pluća nemalih stanica ili bronhioloalveolarni karcinom ili iii-b) pri čemu je rak jajnika epitelijalni rak jajnika, posebno pri čemu je rak otporan na platinu, recidiviran, ili refraktoran; i/ili
 - iv) pri čemu se spomenuta FOLR1 ekspresija detektira koristeći barem jedno dodatno anti-FOLR1 antitijelo

ili njegov antigen-vezujući fragment; posebno iv-a) pri čemu se spomenuta FOLR1 ekspresija mjeri koristeći dva anti-FOLR1 antitijela ili njihova antigen-vezujuća fragmenta, i/ili iv-b1) pri čemu je barem jedno antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment vezan za krutu potporu ili iv-b2) pri čemu je barem jedno antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment vezan za mikrotitarsku ploču, i/ili iv-c) pri čemu barem jedno dodatno antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment sadrži detekcijski agens, posebno pri čemu je detekcijski agens kromogeni detekcijski agens, fluorogeni detekcijski agens, enzimatski detekcijski agens, ili elektrokemiluminescentni detekcijski agens, i/ili pri čemu je detekcijski agens peroksidaza hrena (HRP); i/ili v) pri čemu aktivni agens sadrži FOLR1 antitijelo koje sadrži varijabilnu regiju teškog lanca koja sadrži sekvencu amino kiselina iz SEQ ID NO: 45 i varijabilnu regiju lakog lanca koja sadrži sekvencu amino kiselina iz SEQ ID NO: 47, posebno pri čemu je aktivni agens antitijelo majtanzinoid konjugat koji sadrži FOLR1 antitijelo, majtanzinoid DM4, i sulfo-SPDB veznik koji se može cijepati.

18. Postupak za identificiranje raka kao vjerojatnog da će reagirati na liječenje antitijelo majtanzinoid konjugatom koji sadrži FOLR1 antitijelo koje sadrži varijabilnu regiju teškog lanca koja sadrži sekvencu amino kiselina iz SEQ ID NO: 45 i varijabilnu regiju lakog lanca koja sadrži sekvencu amino kiselina iz SEQ ID NO: 47, majtanzinoid DM4, i sulfo-SPDB veznik, pri čemu postupak sadrži

i) mjerenje FOLR1 u uzorku uzetom iz raka koristeći antitijelo koje sadrži teški lanac koji sadrži amino kiseline iz SEQ ID NO: 27 i laki lanac koji sadrži amino kiseline iz SEQ ID NO:28 u IHC analizi, pri čemu više od 75 % FOLR1 membranske ekspresije s intenzitetom od barem 2 identificira rak kao vjerojatan da će reagirati na liječenje; ili

ii) mjerenje FOLR1 u uzorku uzetom iz raka koristeći antitijelo koje sadrži teški lanac koji sadrži amino kiseline iz SEQ ID NO: 27 i laki lanac koji sadrži amino kiseline iz SEQ ID NO:28 u IHC analizi, pri čemu FOLR1 membranska ekspresija s intenzitetom od barem 2 identificira rak kao vjerojatan da će reagirati na liječenje.