(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **EP/EP3433280 T3**

(12) **EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS**
ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT
TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

(45) Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av översättning - Translation available to the public **06.06.2023**

(97) Eurooppapatentin myöntämispäivä - Meddelandedatum för det europeiska patentet - Date of grant of European patent **19.04.2023**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering - International patent classification
C07K 16/46 (2006 . 01)
C07K 16/42 (2006 . 01)
C07K 16/28 (2006 . 01)
C07K 16/30 (2006 . 01)
C07K 16/32 (2006 . 01)

(96) Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan - European patent application EP17711223.2

Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date

(97) Patenttihakemuksen julkiseksitulopäivä - Patentansökans publiceringsdag - Patent application available to the public **30.01.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - Internationell ansökan - International application **20.03.2017 PCT/EP2017056556**

(30) Etuoikeus - Prioritet - Priority

22.03.2016 EP EP16161740 13.12.2016 US US201662433327 P

(73) Haltija - Innehavare - Holder

1• F. Hoffmann-La Roche AG , Grenzacherstrasse 124 , 4070 Basel , (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1• BRUENKER, Peter , Burgwiesenstrasse 3c , 8335 Hittnau , (CH)
2• CROASDALE-WOOD, Rebecca , 39 college Close Longridge , Preston Lancashire PR3 3AX , (GB)
3• KLEIN, Christian , Chapfstrasse 26B , 8906 Bonstetten , (CH)
4• SCHANZER, Juergen Michael , Metzstr. 26 , 81667 München , (DE)
5• STUBENRAUCH, Kay-Gunnar , Parkstrasse 1a , 82377 Penzberg , (DE)
6• UMANA, Pablo , Felsenrainstrasse 28 , 8832 Wollerau , (CH)
7• GEIGER, Martina , Muehlestrasse 4a , 8912 Obfelden , (CH)
8• SULLIVAN, Eric , c/o Roche Sequencing Solutions Inc. 4300 Hacienda Drive , Pleasanton California 94588 , (US)
9• PATEL, Jigar , c/o Roche Sequencing Solutions Inc. 4300 Hacienda Drive , Pleasanton California 94588 , (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Papula Oy , PL 981 , 00101 Helsinki , (FI)

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

PROTEAASIN AKTIVOIMIA T-SOLUBISPESIFISIÄ MOLEKYYLEJÄ

PROTEASE-ACTIVATED T CELL BISPECIFIC MOLECULES

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Proteaasin aktivoima T-soluja aktivoiva bispesifinen molekyyli, joka käsittää

(a) ensimmäisen antigeeniä sitovan osan, joka kykenee sitoutumaan spesifisesti CD3:een, jolloin ensimmäinen antigeeniä sitova osa on vasta-aine tai sen fragmentti;

(b) toisen antigeeniä sitovan osan, joka kykenee sitoutumaan spesifisesti kohdesoluantigeeniin, jolloin toinen antigeeniä sitova osa on vasta-aine tai sen fragmentti; ja

(c) peitto-osan, joka on kovalenttisesti sitoutunut proteaasin aktivoimaan T-soluja aktivoivaan bispesifiseen molekyyliin proteaasilla pilkkoutuvan linkkerin kautta, jolloin peitto-osa kykenee sitoutumaan spesifisesti ensimmäisen tai toisen antigeeniä sitovan osan idiotyyppiin piilottaen siten reversiibelisti ensimmäisen tai toisen antigeeniä sitovan osan, jolloin peitto-osa on anti-idiotyyppinen scFv.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen proteaasin aktivoima T-soluja aktivoiva bispesifinen molekyyli, jossa peitto-osa on sitoutunut kovalenttisesti ensimmäiseen antigeeniä sitovaan osaan ja piilottaa reversiibelisti ensimmäisen antigeeniä sitovan osan.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen proteaasin aktivoima T-soluja aktivoiva bispesifinen molekyyli, jossa peitto-osa on sitoutunut kovalenttisesti ensimmäisen antigeeniä sitovan osan raskasketjun vaihtelevaan alueeseen.

4. Jonkin patenttivaatimuksen 1–3 mukainen proteaasin aktivoima T-soluja aktivoiva bispesifinen molekyyli, jossa toinen antigeeniä sitova osa kykenee sitoutumaan spesifisesti kohdesoluantigeeniin, joka on valittu ryhmästä, joka koostuu seuraavista:FolR1, HER1, HER2 ja mesoteliini.

5. Jonkin patenttivaatimuksen 1–4 mukainen proteaasin aktivoima T-soluja aktivoiva bispesifinen molekyyli, jossa ensimmäinen ja toinen antigeeniä sitova osa ovat fuusioituneet toisiinsa, valinnaisesti peptidilinkkerin kautta.

6. Jonkin patenttivaatimuksen 1–5 mukainen proteaasin aktivoima T-soluja aktivoiva bispesifinen molekyyli, joka käsittää lisäksi Fc-domeenin, joka muodostuu ensimmäisestä ja toisesta alayksiköstä, jotka kykenevät liittymään stabiilisti yhteen.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen proteaasin aktivoima T-soluja aktivoiva bispesifinen molekyyli, jossa Fc-domeeni on IgG-, erityisesti IgG_1- tai IgG_4-Fc-domeeni.

8. Jommankumman patenttivaatimuksen 6 tai 7 mukainen proteaasin aktivoima T-soluja aktivoiva bispesifinen molekyyli, jossa Fc-domeenilla on vähentynyt sitoutumisaffiniteetti Fc-reseptoria kohtaan ja/tai vähentynyt efektoritoiminta verrattuna natiiviin IgG_1-Fc-domeeniin.

9. Jonkin patenttivaatimuksen 1–8 mukainen proteaasin aktivoima T-soluja aktivoiva bispesifinen molekyyli, jossa peitto-osa käsittää raskasketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää:

(a) raskasketjun komplementaarisuuden määrittävän alueen CDR H1, jonka aminohapposekvenssi on SYGVS (SEQ ID NO:26);

(b) CDR H2 -aminohapposekvenssin IIWGDGSTNYHSALIS (SEQ ID NO:27);

(c) CDR H3 -aminohapposekvenssin GITTVVDDYYAMDY (SEQ ID NO:28); ja kevytketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää:

(d) kevytketjun (CDR L)1 -aminohapposekvenssin RASENIDSYLA (SEQ ID NO:29);

(e) CDR L2 -aminohapposekvenssin AATFLAD (SEQ ID NO:30); ja

(f) CDR L3 -aminohapposekvenssin QHYYSTPYT (SEQ ID NO:31).

10. Jonkin patenttivaatimuksen 1–9 mukainen proteaasin aktivoima T-soluja aktivoiva bispesifinen molekyyli, jossa proteaasilla pilkkoutuva linkkeri käsittää vähintään yhden proteaasin tunnistussekvenssin.

11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen proteaasin aktivoima T-soluja aktivoiva bispesifinen molekyyli, jossa proteaasilla pilkkoutuva linkkeri käsittää proteaasin tunnistussekvenssin RQARVVNG (SEQ ID NO:36).

12. Jonkin patenttivaatimuksen 1–11 mukainen proteaasin aktivoima T-soluja aktivoiva bispesifinen molekyyli, jossa ensimmäinen antigeeniä sitova osa kykenee sitoutumaan spesifisesti CD3:een ja käsittää raskasketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää:

a) raskasketjun komplementaarisuuden määrittävän alueen CDR H1, jonka aminohapposekvenssi on TYAMN (SEQ ID NO:44);

b) CDR H2 -aminohapposekvenssin RIRSKYNNYATYYADSVKG (SEQ ID NO:45); ja

c) CDR H3 -aminohapposekvenssin HGNFGNSYVSWFAY (SEQ ID NO:46); ja kevytketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää:

d) kevytketjun (CDR L)1 -aminohapposekvenssin GSSTGAVTTSNYAN (SEQ ID NO:17);

e) CDR L2 -aminohapposekvenssin GTNKRAP (SEQ ID NO:18) ja

f) CDR L3 -aminohapposekvenssin ALWYSNLWV (SEQ ID NO:19).

13. Jonkin patenttivaatimuksen 1–12 mukainen proteaasin aktivoima T-soluja aktivoiva bispesifinen molekyyli, jossa ensimmäinen antigeeniä sitova osa kykenee sitoutumaan

spesifisesti CD3:een ja käsittää raskasketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 43 mukaisen aminohapposekvenssin, ja kevytketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 55 mukaisen aminohapposekvenssin.

14. Jonkin patenttivaatimuksen 1–13 mukainen proteaasin aktivoima T-soluja aktivoiva bispesifinen molekyyli, jossa toinen antigeeniä sitova osa kykenee sitoutumaan spesifisesti FolR1:een ja käsittää raskasketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää:

a) raskasketjun komplementaarisuuden määrittävän alueen CDR H1, jonka aminohapposekvenssi on NAWMS (SEQ ID NO:14);

b) CDR H2 -aminohapposekvenssin RIKSKTDGGTTDYAAPVKG (SEQ ID NO:15); ja

c) CDR H3 -aminohapposekvenssin PWEWSWYDY (SEQ ID NO:16); ja kevytketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää:

d) kevytketjun (CDR L)1 -aminohapposekvenssin GSSTGAVTTSNYAN (SEQ ID NO:17);

e) CDR L2 -aminohapposekvenssin GTNKRAP (SEQ ID NO:18) ja

f) CDR L3 -aminohapposekvenssin ALWYSNLWV (SEQ ID NO:19).

15. Idiotyyppispesifinen polypeptidi molekyylin CD3:n vastaisen antigeenin sitoutumiskohdan piilottamiseksi reversiibelisti, jolloin idiotyyppispesifinen polypeptidi on anti-idiotyyppinen scFv, jolloin idiotyyppispesifinen polypeptidi on sitoutunut molekyyliin kovalenttisesti peptidilinkkerin kautta.

16. Patenttivaatimuksen 15 mukainen idiotyyppispesifinen polypeptidi, jossa linkkeri on proteaasilla pilkkoutuva linkkeri.

17. Patenttivaatimuksen 15 tai patenttivaatimuksen 16 mukainen idiotyyppispesifinen polypeptidi, jossa peptidilinkkeri käsittää vähintään yhden proteaasin tunnistuskohdan.

18. Patenttivaatimuksen 17 mukainen idiotyyppispesifinen polypeptidi, jossa proteaasilla pilkkoutuva linkkeri käsittää proteaasin tunnistussekvenssin RQARVVNG (SEQ ID NO:36).

19. Jommankumman patenttivaatimuksen 17 tai 18 mukainen idiotyyppispesifinen polypeptidi, jossa molekyyli on T-soluja aktivoiva bispesifinen molekyyli.

20. Jonkin patenttivaatimuksen 15–19 mukainen idiotyyppispesifinen polypeptidi, joka käsittää raskasketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää:

(a) raskasketjun komplementaarisuuden määrittävän alueen CDR H1, jonka aminohapposekvenssi on SYGVS (SEQ ID NO:26);

(b) CDR H2 -aminohapposekvenssin IIWGDGSTNYHSALIS (SEQ ID NO:27);

(c) CDR H3 -aminohapposekvenssin GITTVVDDYYAMDY (SEQ ID NO:28); ja kevytketjun vaihtelevan alueen, joka käsittää:

(d) kevytketjun (CDR L)1 -aminohapposekvenssin RASENIDSYLA (SEQ ID NO:29);

(e) CDR L2 -aminohapposekvenssin AATFLAD (SEQ ID NO:30); ja

(f) CDR L3 -aminohapposekvenssin QHYYSTPYT (SEQ ID NO:31).

21. Farmaseuttinen koostumus, joka käsittää jonkin patenttivaatimuksen 1–14 mukaista proteaasin aktivoimaa T-soluja aktivoivaa bispesifistä molekyyliä tai jonkin patenttivaatimuksen 15–20 mukaista idiotyyppispesifistä polypeptidiä ja farmaseuttisesti hyväksyttävää kantoainetta.

22. Jonkin patenttivaatimuksen 1–14 mukainen proteaasin aktivoima T-soluja aktivoiva bispesifinen molekyyli, jonkin patenttivaatimuksen 15–20 mukainen idiotyyppispesifinen polypeptidi tai patenttivaatimuksen 21 mukainen farmaseuttinen koostumus käytettäväksi lääkkeenä.

23. Proteaasin aktivoima T-soluja aktivoiva bispesifinen molekyyli käytettäväksi patenttivaatimuksen 22 mukaisesti, jolloin lääke on tarkoitettu syövän hoitoon tai sen etenemisen viivästyttämiseen, immuunijärjestelmään liittyvän sairauden hoitoon tai sen etenemisen viivästyttämiseen tai immuunivasteen tai -toiminnan tehostamiseen tai stimuloimiseen henkilössä.

24. Eristetty polynukleotidi, joka koodittaa jonkin patenttivaatimuksen 1–14 mukaista proteaasin aktivoimaa T-soluja aktivoivaa bispesifistä antigeeniä sitovaa molekyyliä tai jonkin patenttivaatimuksen 15–20 mukaista idiotyyppispesifistä polypeptidiä.

25. Vektori, erityisesti ekspressiovektori, joka käsittää patenttivaatimuksen 24 mukaista polynukleotidiä.

26. Isäntäsolu, joka käsittää patenttivaatimuksen 24 mukaista polynukleotidiä tai patenttivaatimuksen 25 mukaista vektoria.

27. Menetelmä proteaasin aktivoiman T-soluja aktivoivan bispesifisen molekyylin tai idiotyyppispesifisen polypeptidin valmistamiseksi, jolloin menetelmä käsittää vaiheet, joissa a) viljellään patenttivaatimuksen 26 mukaista isäntäsolua olosuhteissa, jotka soveltuvat proteaasin aktivoiman T-soluja aktivoivan bispesifisen molekyylin tai idiotyyppispesifisen polypeptidin ilmentämiseen ja b) otetaan talteen proteaasin aktivoima T-soluja aktivoiva bispesifinen molekyyli tai idiotyyppispesifinen polypeptidi.