(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI/EP3606955 T3**

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

(45) Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av översättning - Translation available to the public **08.01.2025**

(97) Eurooppapatentin myöntämispäivä - Meddelandedatum för det europeiska patentet - Date of grant of European patent **06.11.2024**

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

(96) Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan - European patent application EP18716573.3

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **03.04.2018**

(97) Patenttihakemuksen julkiseksitulopäivä - Patentansökans publiceringsdag - Patent application available to the public **12.02.2020**

(86) Kansainvälinen hakemus - Internationell ansökan - International application **03.04.2018 PCT/EP2018058382**

(30) Etuoikeus - Prioritet - Priority

05.04.2017 EP EP17165125

(73) Haltija - Innehavare - Holder

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

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1• CODARRI DEAK, Laura , c/o Roche Glycart AG Wagistrasse 10 , 8952 Schlieren , (CH)
2• FISCHER, Jens , c/o Roche Diagnostics GmbH Nonnenwald 2 , 82377 Penzberg , (DE)
3• IMHOF-JUNG, Sabine , c/o Roche Diagnostics GmbH Nonnenwald 2 , 82377 Penzberg , (DE)
4• KLEIN, Christian , c/o Roche Glycart AG Wagistrasse 10 , 8952 Schlieren , (CH)
5• SEEBER, Stefan , c/o Roche Diagnostics GmbH Nonnenwald 2 , 82377 Penzberg , (DE)
6• WEBER, Patrick Alexander Aaron , c/o Roche Glycart AG Wagistrasse 10 , 8952 Schlieren , (CH)
7• PERRO, Mario , c/o Roche Glycart AG Wagistrasse 10 , 8952 Schlieren , (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Papula Oy , P.O.Box 981 , 00101 Helsinki , (FI)

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

PD1:EEN JA LAG3:EEN SPESIFISESTI SITOUTUVIA BISPESIFISIÄ VASTA-AINEITA

BISPECIFIC ANTIBODIES SPECIFICALLY BINDING TO PD1 AND LAG3

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Bispesifinen vasta-aine, joka käsittää ensimmäisen antigeeniä sitovan domeenin, joka sitoutuu spesifisesti ohjelmoidun solukuoleman proteiiniin 1 (PD1), ja toisen antigeeniä sitovan domeenin, joka sitoutuu spesifisesti lymfosyyttiaktivaatiogeeniin 3 (LAG3), jossa bispesifinen vasta-aine on bivalenttinen ja käsittää Fc-domeenin,

ensimmäisen Fab-fragmentin, joka käsittää mainitun ensimmäisen antigeeniä sitovan domeenin, joka sitoutuu spesifisesti PD1:een, ja käsittää VH-domeenin, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 9 mukaisen aminohapposekvenssin, ja VL-domeenin, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 10 mukaisen aminohapposekvenssin, ja toisen Fab-fragmentin, joka käsittää toisen antigeeniä sitovan domeenin, joka sitoutuu spesifisesti LAG3:een, ja käsittää VH-domeenin, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 20 mukaisen aminohapposekvenssin, ja VL-domeenin, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 21 mukaisen aminohapposekvenssin.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen bispesifinen vasta-aine, jossa bispesifinen vasta-aine käsittää Fc-domeenin, joka on IgG, erityisesti IgG1:n Fc-domeeni tai IgG4:n Fc-domeeni, ja jossa Fc-domeeni käsittää yhden tai useamman aminohapposubstituution, joka heikentää sitoutumista Fc-reseptoriin, erityisesti Fcγ-reseptoria kohtaan.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen bispesifinen vasta-aine, jossa bispesifinen vasta-aine käsittää ihmisen IgG1-alaluokan Fc-domeenin, jossa on aminohappomutaatiot L234A, L235A ja P329G (Kabatin EU-indeksin mukainen numerointi).

4. Jonkin patenttivaatimuksista 1–3 mukainen bispesifinen vasta-aine, jossa bispesifinen vasta-aine käsittää Fc-domeenin, joka käsittää Fc-domeenin ensimmäisen ja toisen alayksikön vuorovaikuttamista (association) edistävän modifikaation.

5. Jonkin patenttivaatimuksista 1–4 mukainen bispesifinen vasta-aine, jossa Fc-domeenin ensimmäinen alayksikkö käsittää aminohapposubstituutiot S354C ja T366W (Kabatin EU-indeksin mukainen numerointi) ja Fc-domeenin toinen alayksikkö käsittää aminohapposubstituutiot Y349C, T366S ja Y407V (Kabatin EU-indeksin mukainen numerointi).

6. Jonkin patenttivaatimuksista 1–5 mukainen bispesifinen vasta-aine, jossa yhdessä Fab-fragmenteista muuttuvat domeenit VL ja VH on korvattu toisillaan siten, että VH-domeeni on osa kevytketjua ja VL-domeeni on osa raskasketjua.

7. Patenttivaatimuksen 5 tai 6 mukainen bispesifinen vasta-aine, jossa ensimmäisessä Fab-fragmentissa, joka käsittää antigeeniä sitovan domeenin, joka sitoutuu spesifisesti PD1:een,

muuttuvat domeenit VL ja VH on korvattu toisillaan.

8. Jonkin patenttivaatimuksista 1–7 mukainen bispesifinen vasta-aine, jossa bispesifinen vasta-aine käsittää Fab-fragmentin, jossa vakiodomeenissa CL aminohappo asemassa 124 on substituoitu itsenäisesti lysiinillä (K), arginiinilla (R) tai histidiinillä (H) (Kabatin EU-indeksin mukainen numerointi) ja vakiodomeenissa CH1 aminohapot asemissa 147 ja 213 on substituoitu itsenäisesti glutamiinihapolla (E) tai asparagiinihapolla (D) (Kabatin EU-indeksin mukainen numerointi).

9. Jonkin patenttivaatimuksista 6–8 mukainen bispesifinen vasta-aine, jossa toisessa Fab-fragmentissa, joka käsittää antigeeniä sitovan domeenin, joka sitoutuu spesifisesti LAG3:een, vakiodomeenissa CL aminohappo asemassa 124 on substituoitu itsenäisesti lysiinillä (K), arginiinilla (R) tai histidiinillä (H) (Kabatin EU-indeksin mukainen numerointi) ja vakiodomeenissa CH1 aminohapot asemissa 147 ja 213 on substituoitu itsenäisesti glutamiinihapolla (E) tai asparagiinihapolla (D) (Kabatin EU-indeksin mukainen numerointi).

10. Jonkin patenttivaatimuksista 1–9 mukainen bispesifinen vasta-aine, joka käsittää ensimmäisen raskasketjun, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 96 mukaisen aminohapposekvenssin, ensimmäisen kevytketjun, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 98 mukaisen aminohapposekvenssin, toisen raskasketjun, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 100 mukaisen aminohapposekvenssin, ja toisen kevytketjun, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 101 mukaisen aminohapposekvenssin.

11. Jonkin patenttivaatimuksista 1–9 mukainen bispesifinen vasta-aine, jossa bispesifinen vasta-aine käsittää toisen Fab-fragmentin, joka käsittää antigeeniä sitovan domeenin, joka sitoutuu spesifisesti LAG3:een, ja on fuusioitunut Fc-domeenin C-terminaaliin.

12. Jonkin patenttivaatimuksista 1–9 tai 11 mukainen bispesifinen vasta-aine, joka käsittää ensimmäisen raskasketjun, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 96 mukaisen aminohapposekvenssin, ensimmäisen kevytketjun, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 98 mukaisen aminohapposekvenssin, toisen raskasketjun, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 144 mukaisen aminohapposekvenssin, ja toisen kevytketjun, joka käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 101 mukaisen aminohapposekvenssin.

13. Polynukleotidi, joka koodittaa jonkin patenttivaatimuksista 1–12 mukaista bispesifistä vasta-ainetta.

14. Prokaryoottinen tai eukaryoottinen isäntäsolu, joka käsittää patenttivaatimuksen 13 mukaisen polynukleotidin.

15. Menetelmä patenttivaatimusten 1–12 mukaisen bispesifisen vasta-aineen valmistamiseksi,

jossa menetelmä käsittää patenttivaatimuksen 14 mukaisen isäntäsolun viljelemisen olosuhteissa, jotka soveltuvat bispesifisen vasta-aineen ilmentämiseen, ja bispesifisen vasta-aineen ottamiseen talteen viljelmästä.

16. Farmaseuttinen koostumus, joka käsittää jonkin patenttivaatimuksista 1–12 mukaista bispesifistä vasta-ainetta ja vähintään yhtä farmaseuttisesti hyväksyttävää apuainetta.

17. Jonkin patenttivaatimuksista 1–12 mukainen bispesifinen vasta-aine tai patenttivaatimuksen 16 mukainen farmaseuttinen koostumus käytettäväksi lääkkeenä.

18. Jonkin patenttivaatimuksista 1–12 mukainen bispesifinen vasta-aine tai patenttivaatimuksen 16 mukainen farmaseuttinen koostumus käytettäväksi syövän hoidossa.

19. Jonkin patenttivaatimuksista 1–12 mukainen bispesifinen vasta-aine tai patenttivaatimuksen 16 mukainen farmaseuttinen koostumus käytettäväksi kroonisen virusinfektion hoidossa.

20. Jonkin patenttivaatimuksista 1–12 mukainen bispesifinen vasta-aine tai patenttivaatimuksen 16 mukainen farmaseuttinen koostumus käytettäväksi syövän ehkäisyssä tai hoidossa, jossa bispesifinen vasta-aine annetaan yhdessä kemoterapeuttisen aineen, säteilyn ja/tai muiden syövän immunoterapiassa käytettävien aineiden kanssa.

21. Jonkin patenttivaatimuksista 1–12 mukainen bispesifinen vasta-aine tai patenttivaatimuksen 16 mukainen farmaseuttinen koostumus käytettäväksi syövän ehkäisyssä tai hoidossa, jossa bispesifistä vasta-ainetta annetaan yhdessä bispesifisen anti-CEA-/anti-CD3-vasta-aineen kanssa.