



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20231457 T1

HR P20231457 T1

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

(51) MKP:

G01N 33/574 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 10.05.2024.

(21) Broj predmeta: P20231457T

(22) Datum podnošenja : 30.05.2018.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2018035134
Datum podnošenja međunarodne prijave: 30.05.2018.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 18735009.5
Datum podnošenja europske prijave patenta: 30.05.2018.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2018222718
Datum međunarodne objave: 06.12.2018.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3631454 A1
Datum objave europske prijave patenta: 08.04.2020.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3631454 B1
Datum objave europskog patenta: 13.09.2023.

(31) Broj prve prijave: 201762512648 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 30.05.2017. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US
201762513813 P 01.06.2017. US
201762555176 P 07.09.2017. US
201762582178 P 06.11.2017. US

(73) Nositelj patenta:

**Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 and Province Line Road,
Princeton, NJ 08543, US**

(72) Izumitelji:

**James Jr. Novotny, 2 Hemingway Drive, Milford, NJ 08848, US
Nils Lonberg, 168 Bardet Road, Woodside, CA 94062, US
Cyrus Hedvat, 501E 79th Street, Apt. 12B, New York, NY 10075, US
Raphael Clynes, 231 Van Houten Fields, West Nyack, NY 10994, US
Darren Locke, 403 Oliver Street, Bordentown, NJ 08505-1714, US
John P. Cogswell, 1206 Evergreen Road, Yardley, PA 19067, US
Jeffrey Jackson, Rt. 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543, US
Christopher Harbison, 12 Tigers Court, Hamilton, NJ 08619, US
Robin Edwards, Rt. 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543, US**

(74) Zastupnik:

Odvjetnik Marin Karuza, 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

LIJEČENJE LAG-3-POZITIVNIH TUMORA

HR P20231457 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Inhibitor ili antitijelo za primjenu u liječenju malignog tumora kod humanog pacijenta, pri čemu inhibitor ili antitijelo je inhibitor LAG-3 u kombinaciji sa inhibitorom PD-1 puta, gde je inhibitor LAG-3 anti-LAG-3 antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment, i gdje je inhibitor PD-1 puta anti-PD-1 antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment, anti-PD-L1 antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment, ili anti-PD-L2 antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment, pri čemu je predviđeno da pacijent odgovori na liječenje kada je uzorak pacijentovog malignog tumora LAG-3-pozitivan, i pri čemu je uzorak LAG-3-pozitivan kada sadrži najmanje oko 1% stanica koje ekspresiraju LAG-3, pri čemu stanice koje ekspresiraju LAG-3 uključuju limfocite koji infiltriraju tumor.
2. Inhibitor ili antitijelo za primjenu iz patentnog zahtjeva 1, pri čemu je uzorak LAG-3-pozitivan kada uzorak sadrži najmanje oko 2%, najmanje oko 3%, najmanje oko 4%, najmanje oko 5%, najmanje oko 7%, najmanje oko 10%, najmanje oko 15%, najmanje oko 20%, najmanje oko 25%, ili najmanje oko 30% stanica koje ekspresiraju LAG-3, pri čemu stanice koje ekspresiraju LAG-3 uključuju limfocite koji infiltriraju tumor.
3. Inhibitor ili antitijelo za primjenu iz patentnog zahtjeva 1, pri čemu je uzorak LAG-3-pozitivan kada uzorak sadrži najmanje oko 1% limfocita koji infiltriraju tumor koji ekspresiraju LAG-3.
4. Inhibitor ili antitijelo za primjenu iz patentnog zahtjeva 3, pri čemu je uzorak LAG-3-pozitivan kada uzorak sadrži najmanje oko 2%, najmanje oko 3%, najmanje oko 4%, najmanje oko 5%, najmanje oko 7%, najmanje oko 10%, najmanje oko 15%, najmanje oko 20%, najmanje oko 25%, najmanje oko 30%, najmanje oko 40%, najmanje oko 50%, najmanje oko 60%, najmanje oko 70%, najmanje oko 80%, najmanje oko 90%, ili oko 100% limfocita koji infiltriraju tumor koji ekspresiraju LAG-3.
5. Inhibitor ili antitijelo za primjenu iz bilo kojeg od patentnih zahtjeva 1 do 4, pri čemu je maligni tumor:
 - (a) rak jetre, rak kosti, rak gušterače, rak kože, oralni rak, rak glave ili vrata, rak dojke, rak pluća, uključujući rak pluća malih i ne-malih stanica, kožni ili intraokularni maligni melanom, rak bubrega, rak materice, rak jajnika, kolorektalni rak, rak kolona, rak rektuma, rak analnog područja, rak želuca, rak testisa, rak materice, karcinom jajovoda, karcinom endometrija, karcinom grlića materice, karcinom vagine, karcinom štitnice (vulve), ne-Hodgkin-ov limfom, rak ezofagusa, rak tankog crijeva, rak endokrinog sistema, rak štitne žlijezde, karcinom paratiroidne žlijezde, rak nadbubrežne žlijezde, sarkom mekog tkiva, rak mokraćne cijevi, rak penisa, karcinomi koji se javljaju kod djece, limfocitni limfom, rak mokraćnog mjehura, rak bubrega ili mokraćovoda, karcinom bubrežne karlice, neoplazma centralnog nervnog sistema (CNS), primarni limfom CNS-a, tumorska angiogeneza, tumor kralježnične moždine, gliom moždanog stabla, adenom hipofize, Kaposi-jev sarkom, epidermoidni rak, rak pločastih stanica, rak induciran utjecajima sredine uključujući one inducirane azbestom, hematološki maligniteti uključujući, na primjer, multipli mijelom, limfom B-stanica, Hodgkin-ov limfom/primarni limfom B-stanica medijastinuma, ne-Hodgkin-ove limfome, akutni mijeloidni limfom, kroničnu mijelogenu leukemiju, kroničnu limfoidnu leukemiju, folikularni limfom, difuzni B velikostanični limfom, Burkitt-ov limfom, imunoblastni limfom velikih stanica, prekursor-B-limfoblastni limfom, limfom plaštenih stanica, akutnu limfoblastnu leukemiju, mycosis fungoides, anaplastični limfom velikih stanica, limfom T-stanica, i prekursor-T-limfoblastni limfom, ili bilo koja njihova kombinacija,
 - (b) melanom, rak pluća ne-malih stanica (NSCLC), tumor u vezi sa humanim papiloma virusom (HPV), ili adenokarcinom želuca,
 - (c) rak pluća ne-malih stanica (NSCLC), tumor u vezi sa rakom koji je u vezi sa virusom, ili adenokarcinom želuca,
 - (d) melanom, rak želuca, rak gastroezofagealnog spoja, rak pluća ne-malih stanica, rak mokraćnog mjehura, karcinom pločastih stanica glave i vrata, ili rak stanica bubrega, ili
 - (e) rak pluća, melanom, karcinom pločastih stanica glave i vrata, rak bubrega, rak želuca, ili hepatocelularni karcinom.
6. Inhibitor ili antitijelo za primjenu iz bilo kojeg od patentnih zahtjeva 1 do 5, pri čemu je LAG-3 pozitivan uzorak malignog tumora uzorak tumora melanoma ili raka želuca.
7. Inhibitor ili antitijelo za primjenu iz bilo kojeg od patentnih zahtjeva 1 do 6, pri čemu je uzorak PD-L1-pozitivan.
8. Inhibitor ili antitijelo za primjenu iz bilo kojeg od patentnih zahtjeva 1 do 6, pri čemu je uzorak PD-L1-negativan.
9. Inhibitor ili antitijelo za primjenu iz bilo kojeg od patentnih zahtjeva 1 do 8, pri čemu je maligni tumor refraktoran na liječenje inhibitorom imunske kontrolne točke, anti-PD-1 antitijelom, anti-PD-L1 antitijelom, ili njihovom kombinacijom.
10. Inhibitor ili antitijelo za primjenu iz bilo kojeg od patentnih zahtjeva 1 do 9, pri čemu je anti-LAG-3 antitijelo bispecifično antitijelo.
11. Inhibitor ili antitijelo za primjenu iz bilo kojeg od patentnih zahtjeva 1 do 10, pri čemu anti-LAG-3 antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment sadrži (a) CDR1 varijabilne regije teškog lanca koji sadrži sekvencu navedenu u SEQ ID NO:7; (b) CDR2 varijabilne područja teškog lanca koji sadrži sekvencu navedenu u SEQ ID NO:8; (c) CDR3 varijabilne regije teškog lanca koji sadrži sekvencu navedenu u SEQ ID NO:9; (d) CDR1 varijabilne regije lakog lanca koji sadrži sekvencu navedenu u SEQ ID NO:10; (e) CDR2 varijabilne regije lakog lanca koji sadrži

sekvencu navedenu u SEQ ID NO:11; i (f) CDR3 varijabilne regije lakog lanca koji sadrži sekvencu navedenu u SEQ ID NO: 12.

12. Inhibitor ili antitijelo za primjenu iz bilo kojeg od patentnih zahtjeva 1 do 11, pri čemu anti-LAG-3 antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment sadrži varijabilne regije teškog i lakog lanca koji uključuju sekvence navedene u SEQ ID NO:3 i 5, redom.
13. Inhibitor ili antitijelo za primjenu iz bilo kojeg od patentnih zahtjeva 1 do 12, pri čemu anti-LAG-3 antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment sadrži teške i lake lance koji uključuju sekvence navedene u SEQ ID NO:1 i 2, redom.
14. Inhibitor ili antitijelo za primjenu iz bilo kojeg od patentnih zahtjeva 1 do 9, pri čemu je anti-LAG-3 antitijelo MK-4280 (28G-10), REGN3767, IMP731 (H5L7BW), BAP050, IMP-701 (LAG-525), Sym022, TSR-033, MGD013, FS118, ili GSK2831781.
15. Inhibitor ili antitijelo za primjenu iz bilo kojeg od patentnih zahtjeva 1 do 14, pri čemu anti-PD-1 antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment sadrži (a) CDR1 varijabilne regije teškog lanca koji uključuje sekvencu navedenu u SEQ ID NO:23; (b) CDR2 varijabilne regije teškog lanca koji uključuje sekvencu navedenu u SEQ ID NO:24; (c) CDR3 varijabilne regije teškog lanca koji uključuje sekvencu navedenu u SEQ ID NO:25; (d) CDR1 varijabilne regije lakog lanca koji uključuje sekvencu navedenu u SEQ ID NO:26; (e) CDR2 varijabilne regije lakog lanca koji uključuje sekvencu navedenu u SEQ ID NO:27; i (f) CDR3 varijabilne regije lakog lanca koji uključuje sekvencu navedenu u SEQ ID NO:28.
16. Inhibitor ili antitijelo za primjenu iz bilo kojeg od patentnih zahtjeva 1 do 15, pri čemu anti-PD-1 antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment sadrži varijabilne regije teškog i lakog lanca koji uključuju sekvence navedene u SEQ ID NO:19 i 21, redom.
17. Inhibitor ili antitijelo za primjenu iz bilo kojeg od patentnih zahtjeva 1 do 15, pri čemu anti-PD-1 antitijelo ili njegov antigen-vezujući fragment sadrži teške i lake lance koji uključuju sekvence navedene u SEQ ID NO:17 i 18, redom.
18. Inhibitor ili antitijelo za primjenu iz bilo kojeg od patentnih zahtjeva 1 do 14, pri čemu je anti-PD-1 antitijelo pembrolizumab (KEYTRUDA; MK-3475), pidilizumab (CT-011), ili nivolumab (OPDIVO; BMS-936558).
19. Inhibitor ili antitijelo za primjenu iz bilo kojeg od patentnih zahtjeva 1 do 14, pri čemu je anti-PD-L1 antitijelo atezolizumab (Tecentriq ili RG7446), durvalumab (Imfinzi ili MEDI4736), avelumab (Bavencio) ili BMS-936559.
20. Inhibitor ili antitijelo za primjenu iz bilo kojeg od patentnih zahtjeva 1 do 13 ili 15 do 18, koji sadrži slijedeće doze: (a) 3 mg anti-LAG-3 antitijela i 80 mg anti-PD-1 antitijela; (b) 3 mg anti-LAG-3 antitijela i 240 mg anti-PD-1 antitijela; (c) 20 mg anti-LAG-3 antitijela i 240 mg anti-PD-1 antitijela; (d) 80 mg anti-LAG-3 antitijela i 160 mg anti-PD-1 antitijela; (e) 80 mg anti-LAG-3 antitijela i 240 mg anti-PD-1 antitijela; (f) 160 mg anti-LAG-3 antitijela i 240 mg anti-PD-1 antitijela, ili (g) 240 mg anti-LAG-3 antitijela i 240 mg anti-PD-1 antitijela.
21. Inhibitor ili antitijelo za primjenu iz bilo kojeg od patentnih zahtjeva 1 do 13, 15 do 18, ili 20, koji sadrži anti-PD-1 i anti-LAG-3 antitijela ili njihove antigen-vezujuće fragmente formulirane za intravenoznu primjenu i/ili formulirane zajedno ili zasebno.