

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10)

FI/EP3631454 T3

(12)

**EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS
ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT
TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

(45)

Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av översättning -
Translation available to the public

30.11.2023

(97)

Eurooppapatentin myöntämispäivä - Meddelandedatum för
det europeiska patentet - Date of grant of European patent

13.09.2023

(51)

Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -
International patent classification

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)

(96)

Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan -
European patent application

EP18735009.5

(22)

Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date

30.05.2018

(97)

Patenttihakemuksen julkiseksitulosopäivä - Patentansökans
publiceringsdag - Patent application available to the public

08.04.2020

(86)

Kansainvälinen hakemus - Internationell
ansökan - International application

30.05.2018 PCT/US2018035134

(30)

Etuoikeus - Prioritet - Priority

30.05.2017 US US201762512648 P

01.06.2017 US US201762513813 P

07.09.2017 US US201762555176 P

06.11.2017 US US201762582178 P

(73)

Haltija - Innehavare - Holder

1• Bristol-Myers Squibb Company , Route 206 and Province Line Road , Princeton, NJ 08543 , (US)

(72)

Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1• NOVOTNY, James Jr. , 2 Hemingway Drive , Milford, New Jersey 08848 , (US)

2• LONBERG, Nils , 168 Bardet Road , Woodside, California 94062 , (US)

3• HEDVAT, Cyrus , 501E 79th Street Apt. 12B , New York, New York 10075 , (US)

4• CLYNES, Raphael , 231 Van Houten Fields , West Nyack, New York 10994 , (US)

5• LOCKE, Darren , 403 Oliver Street , Bordentown, New Jersey 08505-1714 , (US)

6• COGSWELL, John P. , 1206 Evergreen Road , Yardley, Pennsylvania 19067 , (US)

7• JACKSON, Jeffrey , Rt. 206 & Province Line Road , Princeton, New Jersey 08543 , (US)

8• HARBISON, Christopher , 12 Tigers Court , Hamilton, New Jersey 08619 , (US)

9• EDWARDS, Robin , Rt. 206 & Province Line Road , Princeton, New Jersey 08543 , (US)

(74)

Asiamies - Ombud - Agent

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

(54)

Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

LAG-3-POSITIIVISTEN KASVAINTEN HOITAMINEN

TREATMENT OF LAG-3 POSITIVE TUMORS

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Inhibiittori tai vasta-aine käytettäväksi pahanlaatuisen kasvaimen hoitamisessa ihmispotilaassa,

5 jossa inhibiittori tai vasta-aine on LAG-3-inhibiittori yhdistelmänä PD-1-reitin inhibiittorin kanssa, jossa LAG-3-inhibiittori on anti-LAG-3-vasta-aine tai sen antigeenia sitova fragmentti, ja jossa PD-1-reitin inhibiittori on anti-PD-1-vasta-aine
10 tai sen antigeenia sitova fragmentti, anti-PD-L1-vasta-aine tai sen antigeenia sitova fragmentti tai anti-PD-L2-vasta-aine tai sen antigeenia sitova fragmentti,

15 jossa potilaan ennustetaan reagoivan hoitoon, kun potilaan pahanlaatuisen kasvaimen näyte on LAG-3-positiivinen, ja

jossa näyte on LAG-3-positiivinen, kun näyte käsittää ainakin noin 1 % soluja, jotka ekspressoivat LAG-3:a, jossa LAG-3:a
20 ilmentävät solut käsittävät kasvainta infiltroivia lymfosyyttejä.

2. Inhibiittori tai vasta-aine käytettäväksi patenttivaatimuksen 1 mukaisesti, jossa näyte on LAG-3-positiivinen, kun näyte käsittää ainakin noin 2 %,
25 ainakin noin 3 %, ainakin noin 4 %, ainakin noin 5 %, ainakin noin 7 %, ainakin noin 10 %, ainakin noin 15 %, ainakin noin 20 %, ainakin noin 25 % tai ainakin noin 30 % soluja, jotka ilmentävät LAG-3:a, jossa LAG-3:a ilmentävät solut käsittävät kasvainta infiltroivia lymfosyyttejä.
30

3. Inhibiittori tai vasta-aine käytettäväksi patenttivaatimuksen 1 mukaisesti, jossa näyte on LAG-3-positiivinen, kun näyte käsittää ainakin noin 1 % kasvainta infiltroivia lymfosyyttejä, jotka ilmentävät
35 LAG-3:a.

4. Inhibiittori tai vasta-aine käytettäväksi patenttivaatimuksen 3 mukaisesti, jossa näyte on LAG-

3-positiivinen, kun näyte käsittää ainakin noin 2 %,
 ainakin noin 3 %, ainakin noin 4 %, ainakin noin 5 %,
 ainakin noin 7 %, ainakin noin 10 %, ainakin noin 15
 5 30 %, ainakin noin 40 %, ainakin noin 50 %, ainakin
 noin 60 %, ainakin noin 70 %, ainakin noin 80 %, aina-
 kin noin 90 % tai noin 100 % kasvainta infiltroivia
 lymfosyyttejä, jotka ilmentävät LAG-3:a.

5. Inhibiittori tai vasta-aine käytettäväksi
 10 jonkin patenttivaatimuksista 1 - 4 mukaisesti, jossa
 pahanlaatuinen kasvain on:

(a) maksasyöpä, luussyöpä, haimasyöpä, ihosyö-
 pä, suussyöpä, pään ja kaulan alueen syöpä,
 rintasyöpä, keuhkasyöpä, sisältäen pieni-
 15 soluisen ja ei-pienisoluisen keuhkasyövän,
 ihon tai silmän pahanlaatuinen melanooma, mu-
 nuaissyöpä, kohtusyöpä, munasarjasyöpä, kolo-
 rektaalisyyöpä, paksusuolisyöpä, peräsuolisyö-
 pä, peräaukon alueen syöpä, mahalaukun syöpä,
 20 kivessyöpä, kohtusyöpä, munanjohtimien karsi-
 nooma, kohdunrungan karsinooma, kohdunkaulan
 karsinooma, emätinkarsinooma, ulkosynnytti-
 mien karsinooma, non-Hodgkinin lymfooma, ruo-
 katorvisyöpä, ohutsuolisyöpä, endokriinisen
 25 järjestelmän syöpä, kilpirauhassyöpä, lisä-
 kilpirauhassyöpä, lisämunuaissyöpä, pehmytku-
 dossarkooma, virtsaputkisyöpä, penissyöpä,
 lapsuusiän syöpä, lymfaattinen lymfooma,
 virtsarakkosyöpä, munuaisen tai virtsajohti-
 30 men syöpä, munuaisaltaan karsinooma, keskus-
 hermostojärjestelmän (CNS) kasvain, primaari-
 nen CNS-lymfooma, kasvaimen angiogeneesi,
 selkärangan kasvain, aivorungon gliooma, ai-
 volisäkkeen adenooma, Kaposin sarkooma, epi-
 35 dermoidisyöpä, levyepiteelisyöpä, ympäristön
 indusoima syöpä, sisältäen asbestoosin in-
 dusoimat, hematologinen kasvain, sisältäen

- esimerkiksi plasmasytoman, B-solulymfooman, Hodgkinin lymfooman/välikarsinan primaarisen B-solulymfooman, non-Hodgkinin lymfoomat, akuutin myelooisen lymfooman, kroonisen myelooisen leukemian, kroonisen lymfaattisen leukemian, follikulaarisen lymfooman, diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman, Burkittin lymfooman, immunoblastisen suurisoluisen lymfooman, lymfoblastisen B-esisolulymfooman, manttelisolulymfooman, akuutin lymfaattisen leukemian, ihon T-solulymfooman, anaplastisen suurisoluisen lymfooman, T-solulymfooman ja lymfoblastisen T-esisolulymfooman, tai mikä tahansa niiden yhdistelmä,
- (b) melanooma, ei-pienisoluinen keuhkosityöpä (NSCLC), ihmisen papilloomavirukseen (HPV) liittyvä kasvain tai mahalaukun adenokarsinooma,
- (c) ei-pienisoluinen keuhkosityöpä (NSCLC), virukseen liittyvän syövän kasvain tai mahalaukun adenokarsinooma,
- (d) melanooma, mahalaukkusyöpä, ruokatorvi-mahalaukkurajan syöpä, ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, virtsarakkusyöpä, pään ja kaulan alueen levyepiteelikarsinooma tai munuaissolusyöpä, tai
- (e) keuhkosityöpä, melanooma, pään ja kaulan alueen levyepiteelikarsinooma, munuaissyöpä, mahalaukkusyöpä tai hepatosellulaarinen karsinooma.

6. Inhibiittori tai vasta-aine käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksista 1 - 5 mukaisesti, jossa pahanlaatuisen kasvaimen LAG-3-positiivinen näyte on melanoomakasvaimen tai mahalaukkusyöpäkasvaimen näyte.

7. Inhibiittori tai vasta-aine käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksista 1 - 6 mukaisesti, jossa näyte on PD-L1-positiivinen.

8. Inhibiittori tai vasta-aine käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksista 1 - 6 mukaisesti, jossa näyte on PD-L1-negatiivinen.

5 9. Inhibiittori tai vasta-aine käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksista 1 - 8 mukaisesti, jossa pahanlaatuinen kasvain reagoi huonosti hoitoon immuunitarkistuspisteen inhibiittorilla, anti-PD-1-vasta-aineella, anti-PD-L1-vasta-aineella tai niiden yhdistelmällä.

10 10. Inhibiittori tai vasta-aine käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksista 1 - 9 mukaisesti, jossa anti-LAG-3-vasta-aine on bispesifinen vasta-aine.

11. Inhibiittori tai vasta-aine käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksista 1 - 10 mukaisesti, jossa
15 anti-LAG-3-vasta-aine tai sen antigeenia sitova fragmentti käsittää (a) raskasketjun variaabelialueen CDR1:n, joka käsittää sekvenssissä SEQ ID nro 7 esitetyn sekvenssin; (b) raskasketjun variaabelialueen CDR2:n, joka käsittää sekvenssissä SEQ ID nro 8 esitetyn sekvenssin; (c) raskasketjun variaabelialueen CDR3:n, joka käsittää sekvenssissä SEQ ID nro 9 esitetyn sekvenssin; (d) kevytketjun variaabelialueen CDR1:n, joka käsittää sekvenssissä SEQ ID nro 10 esitetyn sekvenssin; (e) kevytketjun variaabelialueen
20 CDR2:n, joka käsittää sekvenssissä SEQ ID nro 11 esitetyn sekvenssin; ja (f) kevytketjun variaabelialueen CDR3:n, joka käsittää sekvenssissä SEQ ID nro 12 esitetyn sekvenssin.

12. Inhibiittori tai vasta-aine käytettäväksi
30 jonkin patenttivaatimuksista 1 - 11 mukaisesti, jossa anti-LAG-3-vasta-aine tai sen antigeenia sitova fragmentti käsittää raskas- ja kevytketjun variaabelialueet, jotka käsittävät sekvensseissä SEQ ID nro 3 ja 5 esitetyt sekvenssit, vastaavasti.

35 13. Inhibiittori tai vasta-aine käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksista 1 - 12 mukaisesti, jossa anti-LAG-3-vasta-aine tai sen antigeenia sitova frag-

mentti käsittää raskas- ja kevytketjut, jotka käsittävät sekvensseissä SEQ ID nro 1 ja 2 esitetyt sekvenssit, vastaavasti.

14. Inhibiittori tai vasta-aine käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksista 1 - 9 mukaisesti, jossa anti-LAG-3-vasta-aine on MK-4280 (28G-10), REGN3767, IMP731 (H5L7BW), BAP050, IMP-701 (LAG-525), Sym022, TSR-033, MGD013, FS118 tai GSK2831781.

15. Inhibiittori tai vasta-aine käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksista 1 - 14 mukaisesti, jossa anti-PD-1-vasta-aine tai sen antigeenia sitova fragmentti käsittää (a) raskasketjun variaabelialueen CDR1:n, joka käsittää sekvenssissä SEQ ID nro 23 esitetyn sekvenssin; (b) raskasketjun variaabelialueen CDR2:n, joka käsittää sekvenssissä SEQ ID nro 24 esitetyn sekvenssin; (c) raskasketjun variaabelialueen CDR3:n, joka käsittää sekvenssissä SEQ ID nro 25 esitetyn sekvenssin; (d) kevytketjun variaabelialueen CDR1:n, joka käsittää sekvenssissä SEQ ID nro 26 esitetyn sekvenssin; (e) kevytketjun variaabelialueen CDR2:n, joka käsittää sekvenssissä SEQ ID nro 27 esitetyn sekvenssin; ja (f) kevytketjun variaabelialueen CDR3:n, joka käsittää sekvenssissä SEQ ID nro 28 esitetyn sekvenssin.

16. Inhibiittori tai vasta-aine käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksista 1 - 15 mukaisesti, jossa anti-PD-1-vasta-aine tai sen antigeenia sitova fragmentti käsittää raskas- ja kevytketjun variaabelialueet, jotka käsittävät sekvensseissä SEQ ID nro 19 ja 21 esitetyt sekvenssit, vastaavasti.

17. Inhibiittori tai vasta-aine käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksista 1 - 15 mukaisesti, jossa anti-PD-1-vasta-aine tai sen antigeenia sitova fragmentti käsittää raskas- ja kevytketjut, jotka käsittävät sekvensseissä SEQ ID nro 17 ja 18 esitetyt sekvenssit, vastaavasti.

18. Inhibiittori tai vasta-aine käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksista 1 - 14 mukaisesti, jossa anti-PD-1-vasta-aine on pembrolitsumabia (KEYTRUDA; MK-3475), pidilitsumabia (CT-011) tai nivolumabia
5 (OPDIVO; BMS-936558).

19. Inhibiittori tai vasta-aine käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksista 1 - 14 mukaisesti, jossa anti-PD-L1-vasta-aine on atetsolitsumabia (Tecentriq tai RG7446), durvalumabia (Imfinzi tai MEDI4736), ave-
10 lumabia (Bavencio) tai BMS-936559:ää.

20. Inhibiittori tai vasta-aine käytettäväksi jonkin patenttivaatimuksista 1 - 13 tai 15 - 18 mukaisesti, joka käsittää seuraavat annokset: (a) 3 mg anti-LAG-3-vasta-ainetta ja 80 mg anti-PD-1-vasta-
15 ainetta; (b) 3 mg anti-LAG-3-vasta-ainetta ja 240 mg anti-PD-1-vasta-ainetta; (c) 20 mg anti-LAG-3-vasta-ainetta ja 240 mg anti-PD-1-vasta-ainetta; (d) 80 mg anti-LAG-3-vasta-ainetta ja 160 mg anti-PD-1-vasta-
20 anti-PD-1-vasta-ainetta; (f) 160 mg anti-LAG-3-vasta-ainetta ja 240 mg anti-PD-1-vasta-ainetta tai (g) 240 mg anti-LAG-3-vasta-ainetta ja 240 mg anti-PD-1-vasta-ainetta.

21. Inhibiittori tai vasta-aine käytettäväksi
25 jonkin patenttivaatimuksista 1 - 13, 15 - 18 tai 20 mukaisesti, joka käsittää anti-PD-1- ja anti-LAG-3-vasta-aineet tai niiden antigeenia sitovat fragmentit formuloituna annettavaksi suonensisäisesti ja/tai formuloituna yhteen tai erikseen.