

(19)



SUOMI - FINLAND  
(FI)

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

(10) **FI/EP3802598 T3**  
(12) **EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS**  
**ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT**  
**TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

(45) Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av översättning - **18.03.2025**  
Translation available to the public

(97) Eurooppapatentin myöntämispäivä - Meddelandedatum för **12.02.2025**  
det europeiska patentet - Date of grant of European patent

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -  
International patent classification  
**C07K 16/28** ( 2006 . 01 )  
**A61K 39/00** ( 2006 . 01 )

(96) Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan - **EP19728454.0**  
European patent application

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **07.06.2019**

(97) Patenttihakemuksen julkiseksitulospäivä - Patentansökans **14.04.2021**  
publiceringsdag - Patent application available to the public

(86) Kansainvälinen hakemus - Internationell **07.06.2019 PCT/EP2019064942**  
ansökan - International application

(30) Etuoikeus - Prioritet - Priority  
09.06.2018 EP EP18176888 09.06.2018 EP EP18176889  
26.02.2019 EP EP19159321

(73) Haltija - Innehavare - Holder

**1• Boehringer Ingelheim International GmbH**, Binger Strasse 173 , 55216 Ingelheim am Rhein , (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

- 1• HIPP, Susanne** , Boehringer Ingelheim International GmbH, Corporate Patents Binger Strasse 173 , 55216 Ingelheim am Rhein , (DE)
- 2• ADAM, Paul** , Boehringer Ingelheim International GmbH, Corporate Patents, Binger Strasse 173 , 55216 Ingelheim am Rhein , (DE)
- 3• DZIEGLEWSKI, Michael** , c/o VP, IP, Legal, Boehringer Ingelheim USA Corp. 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368 ,  
Ridgefield, Connecticut 06877-0368 , (US)
- 4• GANESAN, Rajkumar** , c/o VP, IP, Legal, Boehringer Ingelheim USA Corp. 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368 ,  
Ridgefield, Connecticut 06877-0368 , (US)
- 5• GORMAN, Philip Nicholas** , c/o VP, IP, Legal, Boehringer Ingelheim USA Corp. 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368 ,  
Ridgefield, Connecticut 06877-0368 , (US)
- 6• GUPTA, Priyanka** , c/o VP, IP, Legal, Boehringer Ingelheim USA Corp. 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368 , Ridgefield, Connecticut 06877-0368 ,  
(US)
- 7• GUPTA, Pankaj** , c/o VP, IP, Legal, Boehringer Ingelheim USA Corp. 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368 , Ridgefield, Connecticut 06877-0368 ,  
(US)
- 8• SCHEER, Justin** , c/o VP, IP, Legal, Boehringer Ingelheim USA Corp. 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368 , Ridgefield, Connecticut 06877-0368 ,  
(US)
- 9• VOYNOV, Vladimir H.** , c/o VP, IP, Legal, Boehringer Ingelheim USA Corp. 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368 ,  
Ridgefield, Connecticut 06877-0368 , (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

**Leitzinger Oy** , c/o Spaces Mannerheiminaukio 1A , 00100 Helsinki , (FI)

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

**DLL3/CD3:A SITOVIA PROTEIINEJA SYÖVÄN HOITAMISEKSI**  
**DLL3/CD3 BINDING PROTEINS FOR CANCER TREATMENT**

## Patenttivaatimukset

1. Proteiini, joka käsittää ensimmäisen antigeeniä sitovan yksikön, joka sitoutuu spesifisesti DLL3:een ja toisen antigeeniä sitovan yksikön, joka sitoutuu spesifisesti CD3:een, jolloin mainittu ensimmäinen, spesifisesti DLL3:een sitoutuva antigeeniä sitova yksikkö valitaan ryhmästä, joka koostuu kohdista i) - iii):
- 5
- i) antigeeniä sitova yksikkö, joka käsittää kevytketjun CDR:t, jotka käsittävät SEQ ID NO:1:n (CDR1), SEQ ID NO:2:n (CDR2) ja SEQ ID NO:3:n (CDR3) mukaiset aminohapposekvenssit ja raskasketjun CDR:t, jotka käsittävät SEQ ID NO:4:n (CDR1), SEQ ID NO:5:n (CDR2) ja SEQ ID NO:6:n (CDR3) mukaiset aminohapposekvenssit;
- 10
- ii) antigeeniä sitova yksikkö, joka käsittää kevytketjun CDR:t, jotka käsittävät SEQ ID NO:7:n (CDR1), SEQ ID NO:8:n (CDR2) ja SEQ ID NO:9:n (CDR3) mukaiset aminohapposekvenssit ja raskasketjun CDR:t, jotka käsittävät SEQ ID NO:10:n (CDR1), SEQ ID NO:11:n (CDR2) ja SEQ ID NO:12:n (CDR3) mukaiset aminohapposekvenssit;
- 15
- ja
- iii) antigeeniä sitova yksikkö, joka käsittää kevytketjun CDR:t, jotka käsittävät SEQ ID NO:13:n (CDR1), SEQ ID NO:14:n (CDR2) ja SEQ ID NO:15:n (CDR3) mukaiset aminohapposekvenssit ja raskasketjun CDR:t, jotka käsittävät SEQ ID NO:16:n (CDR1), SEQ ID NO:17:n (CDR2) ja SEQ ID NO:18:n (CDR3) mukaiset aminohapposekvenssit;
- 20
- ja jolloin mainittu toinen, spesifisesti CD3:een sitoutuva antigeeniä sitova yksikkö käsittää
- 25
- i) kevytketjun CDR:t, jotka käsittävät SEQ ID NO:55:n (CDR1), SEQ ID NO:56:n (CDR2) ja SEQ ID NO:57:n (CDR3) mukaiset aminohapposekvenssit ja raskasketjun CDR:t, jotka käsittävät SEQ ID NO:58:n (CDR1), SEQ ID NO:59:n (CDR2) ja SEQ ID NO:60:n (CDR3) mukaiset aminohapposekvenssit; tai
- 30
- ii) kevytketjun CDR:t, jotka käsittävät SEQ ID NO:61:n (CDR1), SEQ ID NO:62:n (CDR2) ja SEQ ID NO:63:n (CDR3) mukaiset aminohapposekvenssit ja raskasketjun CDR:t, jotka käsittävät SEQ ID NO:64:n

(CDR1), SEQ ID NO:65:n (CDR2) ja SEQ ID NO:66:n (CDR3) mukaiset aminohapposekvenssit.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen proteiini, jossa mainittu ensimmäinen antigeeniä sitova yksikkö käsittää kevytketjun CDR:t, jotka käsittävät SEQ ID NO:13:n (CDR1), SEQ ID NO:14:n (CDR2) ja SEQ ID NO:15:n (CDR3) mukaiset aminohapposekvenssit ja raskasketjun CDR:t, jotka käsittävät SEQ ID NO:16:n (CDR1), SEQ ID NO:17:n (CDR2) ja SEQ ID NO:18:n (CDR3) mukaiset aminohapposekvenssit ja mainittu toinen antigeeniä sitova yksikkö käsittää kevytketjun CDR:t, jotka käsittävät SEQ ID NO:55:n (CDR1), SEQ ID NO:56:n (CDR2) ja SEQ ID NO:57:n (CDR3) mukaiset aminohapposekvenssit ja raskasketjun CDR:t, jotka käsittävät SEQ ID NO:58:n (CDR1), SEQ ID NO:59:n (CDR2) ja SEQ ID NO:60:n (CDR3) mukaiset aminohapposekvenssit.
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen proteiini, jossa mainittu ensimmäinen, spesifisesti DLL3:een sitoutuva antigeeniä sitova yksikkö käsittää ensimmäisen kevytketjun vaihtelevan domeenin ja ensimmäisen raskasketjun vaihtelevan domeenin ja valitaan ryhmästä, joka koostuu kohdista i) - iii):
- i) antigeeniä sitova yksikkö, joka käsittää kevytketjun vaihtelevan domeenin, joka käsittää SEQ ID NO:37:n mukaisen aminohapposekvenssin ja raskasketjun vaihtelevan domeenin, joka käsittää SEQ ID NO:38:n mukaisen aminohapposekvenssin;
  - ii) antigeeniä sitova yksikkö, joka käsittää kevytketjun vaihtelevan domeenin, joka käsittää SEQ ID NO:39:n mukaiset aminohapposekvenssit ja raskasketjun vaihtelevan domeenin, joka käsittää SEQ ID NO:40:n mukaiset aminohapposekvenssit; ja
  - iii) antigeeniä sitova yksikkö, joka käsittää kevytketjun vaihtelevan domeenin, joka käsittää SEQ ID NO:41:n mukaisen aminohapposekvenssin ja raskasketjun vaihtelevan domeenin, joka käsittää SEQ ID NO:42:n mukaisen aminohapposekvenssin.

4. Patenttivaatimuksen 1–3 mukainen proteiini, jossa mainittu toinen, spesifisesti CD3:een sitoutuva antigeeniä sitova yksikkö käsittää:
- i) kevytketjun vaihtelevan domeenin, joka käsittää SEQ ID NO:67:n mukaisen aminohapposekvenssin ja raskasketjun vaihtelevan domeenin, joka käsittää SEQ ID NO:68:n mukaisen aminohapposekvenssin; tai
  - ii) kevytketjun vaihtelevan domeenin, joka käsittää SEQ ID NO:69:n mukaisen aminohapposekvenssin and raskasketjun vaihtelevan domeenin, joka käsittää SEQ ID NO:70:n mukaisen aminohapposekvenssin.
5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen proteiini, jossa mainittu ensimmäinen antigeeniä sitova yksikkö käsittää kevytketjun vaihtelevan domeenin, joka käsittää SEQ ID NO:41:n mukaisen aminohapposekvenssin ja raskasketjun vaihtelevan domeenin, joka käsittää SEQ ID NO:42:n mukaisen aminohapposekvenssin ja mainittu toinen antigeeniä sitova yksikkö käsittää kevytketjun vaihtelevan domeenin, joka käsittää SEQ ID NO:67:n mukaisen aminohapposekvenssin ja raskasketjun vaihtelevan domeenin, joka käsittää SEQ ID NO:68:n mukaisen aminohapposekvenssin.
6. Jonkin patenttivaatimuksen 1–5 mukainen proteiini, jossa
- i) mainittu ensimmäinen, spesifisesti DLL3:een sitoutuva antigeeniä sitova yksikkö käsittää N-terminuksesta C-terminukseensa ensimmäisen kevytketjun vaihtelevan domeenin, ensimmäisen kevytketjun vakiodomeenin, ensimmäisen peptidilinkkerin, ensimmäisen raskasketjun vaihtelevan domeenin ja ensimmäisen raskasketjun CH1-vakiodomeenin; ja
  - ii) mainittu toinen, spesifisesti CD3:een sitoutuva antigeeniä sitova yksikkö käsittää N-terminuksesta C-terminukseensa toisen kevytketjun vaihtelevan domeenin, toisen kevytketjun vakiodomeenin, toisen peptidilinkkerin, toisen raskasketjun vaihtelevan domeenin ja toisen raskasketjun CH1-vakiodomeenin.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen proteiini, jossa mainittu ensimmäinen ja/tai toinen peptidilinkkeri käsittää 26-42 aminohappoa, edullisesti minkä tahansa 30-40 aminohaposta, 34-40 aminohaposta tai 36-39 aminohaposta, edullisemmin 38 aminohappoa.

5

8. Patenttivaatimuksen 6 tai 7 mukainen proteiini, jossa mainittu ensimmäinen ja/tai toinen peptidilinkkeri on Gly-Ser -linkkeri, joka edullisesti käsittää SEQ ID NO:89:n mukaisen aminohapposekvenssin, edullisemmin mainittu ensimmäinen ja toinen peptidilinkkeri käsittävät saman sekvenssin.

10

9. Jonkin patenttivaatimuksen 6–8 mukainen proteiini, joka lisäksi käsittää ensimmäisen ja toisen Fc-domeenin, mainittu ensimmäinen Fc-domeeni kovalenttisesti sitoutuneena mainittuun ensimmäiseen antigeeniä sitovaan yksikköön, ja mainittu toinen Fc-domeeni kovalenttisesti sitoutuneena mainittuun toiseen antigeeniä sitovaan yksikköön.

15

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen proteiini, jossa

i) mainittu ensimmäinen Fc-domeeni käsittää tyrosiinin (Y) asemassa 366 [T366Y], ja mainittu toinen Fc-domeeni käsittää treoniinin (T) asemassa 407 [Y407T], tai

20

ii) mainittu ensimmäinen Fc-domeeni käsittää tryptofaanin (W) asemassa 366 [T366W], ja mainittu toinen Fc-domeeni käsittää seriinin (S) asemassa 366 [T366S], alaniinin (A) asemassa 368 [L368A] ja valiinin (V) asemassa 407 [Y407V], tai

25

iii) mainittu toinen Fc-domeeni käsittää tyrosiinin (Y) asemassa 366 [T366Y], ja mainittu ensimmäinen Fc-domeeni käsittää treoniinin (T) asemassa 407 [Y407T], tai

iv) mainittu toinen Fc-domeeni käsittää tryptofaanin (W) asemassa 366 [T366W], ja mainittu ensimmäinen Fc-domeeni käsittää seriinin (S) asemassa 366 [T366S], alaniinin (A) asemassa 368 [L368A] ja valiinin (V) asemassa 407 [Y407V],

30

jolloin mainittu ensimmäinen tai mainittu toinen Fc-domeeni edullisesti lisäksi käsittää arginiinin asemassa 435 [H435R] ja fenyylialaniinin asemassa 436 [Y436F].

- 5 **11.** Patenttivaatimuksen 10 mukainen proteiini, jossa mainittu ensimmäinen ja/tai mainittu toinen Fc-domeeni lisäksi käsittää alaniinin asemassa 234[L234A] ja asemassa 235 [L235A].
- 10 **12.** Jonkin patenttivaatimuksen 6–11 mukainen proteiini, jossa ensimmäinen kevyt- ketjun vakiodomeeni ja toinen kevytketjun vakiodomeeni käsittävät ihmisen kappa- tai lambda-domeenin.
- 13.** Proteiini, joka käsittää
- 15 (i) ensimmäisen, spesifisesti DLL3:een sitoutuvan polypeptidiketjun, joka käsittää SEQ ID NO:73:n mukaisen ja toisen, spesifisesti CD3:een sitoutuvan polypeptidiketjun, joka käsittää SEQ ID NO:79:n mukaisen aminohapposekvenssin, tai
- 20 (ii) ensimmäisen, spesifisesti DLL3:een sitoutuvan polypeptidiketjun, joka käsittää SEQ ID NO:74:n mukaisen aminohapposekvenssin ja toisen, spesifisesti CD3:een sitoutuvan polypeptidiketjun, joka käsittää SEQ ID NO:79:n mukaisen aminohapposekvenssin, tai
- 25 (iii) ensimmäisen, spesifisesti DLL3:een sitoutuvan polypeptidiketjun, joka käsittää SEQ ID NO:75:n mukaisen aminohapposekvenssin ja toisen, spesifisesti CD3:een sitoutuvan polypeptidiketjun, joka käsittää SEQ ID NO:79:n mukaisen aminohapposekvenssin, tai
- 30 (iv) ensimmäisen, spesifisesti DLL3:een sitoutuvan polypeptidiketjun, joka käsittää SEQ ID NO:73:n mukaisen aminohapposekvenssin ja toisen, spesifisesti CD3:een sitoutuvan polypeptidiketjun, joka käsittää SEQ ID NO:80:n mukaisen aminohapposekvenssin, tai
- (v) ensimmäisen, spesifisesti DLL3:een sitoutuvan polypeptidiketjun, joka käsittää SEQ ID NO:74:n mukaisen aminohapposekvenssin ja toisen, spesifisesti CD3:een sitoutuvan polypeptidiketjun, joka käsittää SEQ ID NO:80:n mukaisen aminohapposekvenssin, tai

(vi) ensimmäisen, spesifisesti DLL3:een sitoutuvan polypeptidiketjun, joka käsittää SEQ ID NO:75:n mukaisen aminohapposekvenssin ja toisen, spesifisesti CD3:een sitoutuvan polypeptidiketjun, joka käsittää SEQ ID NO:80:n mukaisen aminohapposekvenssin.

5

**14.** Patenttivaatimuksen 13 mukainen proteiini, jossa mainittu ensimmäinen, spesifisesti DLL3:een sitoutuva polypeptidiketju käsittää SEQ ID NO:75:n mukaisen aminohapposekvenssin ja mainittu toinen, spesifisesti CD3:een sitoutuva polypeptidiketju käsittää SEQ ID NO:79:n mukaisen aminohapposekvenssin.

10

**15.** Isäntäsolu, joka on transfektoitu kahdella ilmentämisvektorilla, jolloin yksi ilmentämisvektori koodaa SEQ ID NO:73:sta, SEQ ID NO:74:stä tai SEQ ID NO:75:stä minkä tahansa mukaista ensimmäistä polypeptidiketjua ja toinen ilmentämisvektori koodaa SEQ ID NO:79:n tai SEQ ID NO:80:n mukaista toista polypeptidiketjua.

15

**16.** Menetelmä patenttivaatimuksen 13 mukaisen proteiinin valmistamiseksi, joka menetelmä käsittää

20

- i) patenttivaatimuksen 15 mukaisen isäntäsolun viljelemisen olosuhteissa, jotka sallivat patenttivaatimuksen 13 mukaisen proteiinin ilmentymisen; ja,
- ii) proteiinin keräämisen talteen; ja valinnaisesti
- iii) proteiinin lisäpuhdistamisen ja/tai muokkaamisen ja/tai formuloinnin.

25

**17.** Jonkin patenttivaatimuksen 1–14 mukainen proteiini käytettäväksi lääketieteessä.

**18.** Farmaseuttinen koostumus, joka käsittää jonkin patenttivaatimuksen 1–14 mukaisen proteiinin ja farmaseuttisesti hyväksyttävän kantaja-aineen.

30

**19.** Jonkin patenttivaatimuksen 1–14 mukainen proteiini käytettäväksi menetelmässä syövän hoitamiseksi.

**20.** Proteiini käytettäväksi patenttivaatimuksen 19 mukaisesti, jolloin syöpä on DLL3:a ilmentävä kasvain, edullisesti jolloin syöpä on SCLC, glioblastooma tai DLL3:a ilmentävä neuroendokriininen kasvain.

5 **21.** Proteiini käytettäväksi patenttivaatimuksen 19 tai 20 mukaisesti, jolloin mainittua proteiinia käytetään yhdessä jonkin kemoterapeuttisen aineen, angiogeneesiä estävän terapeuttisesti aktiivisen yhdisteen, signaalitransduktioireitin estäjän, EGFR:n estäjän, immuunivasteen muuntajan, immuunivasteen tarkastuspisteen estäjän tai hormonihoidoaineen kanssa.

10

**22.** Proteiini käytettäväksi patenttivaatimuksen 21 mukaisesti, jolloin mainittua proteiinia käytetään yhdessä jonkin immuunivasteen tarkastuspisteen estäjän, edullisesti anti-PD-1-vasta-aineen tai anti-PD-L1-vasta-aineen kanssa.

15 **23.** Proteiini käytettäväksi patenttivaatimuksen 22 mukaisesti, jolloin anti-PD-1-vasta-aine valitaan ryhmästä, joka koostuu PD1-1:stä, PD1-2:sta, PD1-3:sta, PD1-4:stä ja PD1-5:stä.

20