



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2320940 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 5/16 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2015.07.13
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2015.03.04
(86)	European Application Nr.	09807162.4
(86)	European Filing Date	2009.08.11
(87)	The European Application's Publication Date	2011.05.18
(30)	Priority	2008.08.11, US, 188548 P
(84)	Designated Contracting States:	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
(73)	Proprietor	E. R. Squibb & Sons, L.L.C., Route 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08540, US-USA
(72)	Inventor	THUDIUM, Kent, B., 521 Cottonwood Drive, Milpitas, CA 95035, US-USA KORMAN, Alan, J., 521 Cottonwood Drive, Milpitas, CA 95035, US-USA LEBLANC, Heidi, 521 Cottonwood Drive, Milpitas, CA 95035, US-USA YAMANAKA, Mark, 521 Cottonwood Drive, Milpitas, CA 95035, US-USA SELBY, Mark, 521 Cottonwood Drive, Milpitas, CA 95035, US-USA ZENS, Kyra, D., 521 Cottonwood Drive, Milpitas, CA 95035, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	HUMAN ANTIBODIES THAT BIND LYMPHOCYTE ACTIVATION GENE-3 (LAG-3), AND USES THEREOF
(56)	References Cited:	WO-A-91/10682 WO-A1-97/03695 WO-A1-2006/007850 WO-A1-2008/007648 WO-A1-2008/132601 WO-A2-00/69914 WO-A2-95/30750 WO-A2-2005/034733 US-A- 6 143 273 US-A1- 2002 086 014 US-A1- 2002 146 753 US-A1- 2003 059 937 US-A1- 2003 129 601 US-A1- 2004 072 164 US-A1- 2005 009 136 US-A1- 2005 226 876 US-A1- 2006 177 442 US-A1- 2006 240 024 US-A1- 2007 004 910 US-A1- 2007 160 598

US-A1- 2008 069 822

US-B1- 6 197 524

BAIXERAS E ET AL: "CHARACTERIZATION OF THE LYMPHOCYTE ACTIVATION GENE 3- ENCODED PROTEIN. A NEW LIGAND FOR HUMAN LEUKOCYTE ANTIGEN CLASS II ANTIGENS", THE JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, ROCKEFELLER UNIVERSITY PRESS, US, vol. 176, 1 August 1992 (1992-08-01), pages 327-337, XP000672152, ISSN: 0022-1007, DOI: 10.1084/JEM.176.2.327

SHAWN D BLACKBURN ET AL: "Coregulation of CD8+ T cell exhaustion by multiple inhibitory receptors during chronic viral infection", NATURE IMMUNOLOGY, vol. 10, no. 1, 30 November 2008 (2008-11-30), pages 29-37, XP055047746, ISSN: 1529-2908, DOI: 10.1038/ni.1679

TRIEBEL F: "LAG-3: a regulator of T-cell and DC responses and its use in therapeutic vaccination", TRENDS IN IMMUNOLOGY, ELSEVIER, RAHWAY, NJ, US, vol. 24, no. 12, 1 December 2003 (2003-12-01), pages 619-622, XP004476041, ISSN: 1471-4906, DOI: 10.1016/J.IT.2003.10.001

DRAKE C G ET AL: "Blocking the regulatory T cell molecule LAG-3 augments in vivo anti-tumor immunity in an autochthonous model of prostate cancer", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY, US, vol. 24, no. 18, suppl, 20 June 2006 (2006-06-20), page 2573, XP009138507, ISSN: 0732-183X

MACON-LEMAITRE L ET AL: "The negative regulatory function of the lymphocyte-activation gene-3 co-receptor (CD223) on human T cells", IMMUNOLOGY, BLACKWELL PUBLISHING, OXFORD, GB, vol. 115, no. 2, 1 June 2005 (2005-06-01), pages 170-178, XP002453818, ISSN: 0019-2805, DOI: 10.1111/J.1365-2567.2005.02145.X

KOCAK E ET AL: "Combination therapy with anti-CTL antigen-4 and anti-4-1BB antibodies enhances cancer immunity and reduces autoimmunity", CANCER RESEARCH, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 66, no. 14, 15 July 2006 (2006-07-15), pages 7276-7284, XP002488612, ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2128

SUBRAMANYAM ET AL.: 'Soluble human lymphocyte activation gene-3 modulates allospecific T cell responses.' INT. IMMUNOL. vol. 10, no. 5, May 1998, pages 679 - 689, XP002291778

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

- 5 **1.** Isolert monoklonalt antistoff, eller antigenbindende del derav, som binder humant lymfocytt-aktiveringsgen 3 (LAG-3), karakterisert ved at antistoffet omfatter en tungkjede-variabel regionsekvens som har minst 95 % aminosyresekvens-identitet til SEQ ID NO: 37 og en lettkjede-variabel regionsekvens som har minst 95 % aminosyresekvens-identitet til SEQ ID NO: 43.
- 10 **2.** Antistoff, eller antigen-bindende del derav, ifølge krav 1, omfattende en tungkjede-variabel regionsekvens som har minst 98 % aminosyresekvens-identitet til SEQ ID NO: 37 og en lettkjede-variabel regionsekvens som har minst 98 % aminosyresekvens-identitet til SEQ ID NO: 43.
- 15 **3.** Antistoff, eller antigen-bindende del derav, ifølge krav 1, omfattende tung- og lettkjede-variable region-sekvenser som er angitt i henholdsvis SEQ ID NO: 37 og SEQ ID NO: 43.
- 20 **4.** Antistoff, eller antigen-bindende del derav, ifølge hvilket som helst av de foregående krav, som inhiberer bindingen av LAG-3 i store histokompatibilitetskompleks (MHC) klasse II-molekyler.
- 25 **5.** Antistoff, eller antigen-bindende del derav, ifølge hvilket som helst av de foregående krav, som stimulerer en antigen-spesifikk T-cellerespons.
- 30 **6.** Antistoff, eller antigen-bindende del derav, i henhold til krav 5, hvori antistoffet stimulerer interleukin-2-produksjon av den antigen-spesifikke T-cellen.
- 30 **7.** Antistoff, eller antigen-bindende del derav, ifølge hvilket som helst av de foregående krav, som binder til humant LAG-3-protein med en K_D på 1×10^{-9} M eller mindre.
- 35 **8.** Antistoff, eller antigen-bindende del derav, ifølge hvilket som helst av de foregående krav, som binder til humant LAG-3-protein med en K_D på 5×10^{-10} M eller mindre.

- 9.** Preparat som omfatter antistoffet eller antigen-bindende del derav, ifølge hvilket som helst av de foregående krav, og en farmasøytisk akseptabel bærer.
- 10.** Sammensetning ifølge krav 9, videre omfattende minst ett ytterligere immunstimulerende antistoff.
- 11.** Sammensetning ifølge krav 10, hvori det immunstimulerende antistoff er et anti-PD-1-antistoff, et anti-PD-L1-antistoff og/eller et anti-CTLA-4-antistoff.
- 12.** Sammensetning ifølge krav 10, hvori det immunstimulerende antistoff er et anti-PD-1-antistoff.
- 13.** Immunkonjugat som omfatter antistoffet eller antigen-bindende del derav, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, bundet til et terapeutisk middel.
- 14.** Isolert nukleinsyremolekyl som koder for antistoff, eller antigen-bindende del derav, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8.
- 15.** Ekspresjonsvektor som omfatter nukleinsyremolekylet ifølge krav 14.
- 16.** Vertscelle som omfatter ekspresjonsvektoren ifølge krav 15.
- 17.** Fremgangsmåte for fremstilling av et anti-LAG-3-antistoff som omfatter å uttrykke antistoffet i en vertscelle ifølge krav 16, og isolering av antistoffet fra vertscellen.
- 18.** Antistoff, eller antigen-bindende del derav, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7, eller en blanding ifølge ethvert av kravene 9 til 12, for anvendelse i terapi.
- 19.** Antistoff, eller antigen-bindende del derav, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, og minst ett ytterligere immunstimulerende antistoff, for anvendelse i terapi.
- 20.** Antistoff, eller antigen-bindende del derav, og minst ett ytterligere immunstimulerende antistoff, ifølge krav 19 for anvendelse ifølge krav 19, hvori det immunstimulerende antistoff er et anti-PD-1-antistoff, et anti-PD-L1-antistoff og/eller et anti-CTLA-4-antistoff.
- 21.** Antistoff, eller antigen-bindende del derav, og minst ett ytterligere immunstimulerende antistoff, ifølge krav 19 for anvendelse ifølge krav 19, hvori det

immunstimulerende antistoff er et anti-PD-1-antistoffer.

22. Antistoff, eller antigen-bindende del derav, og minst ett ytterligere immun-
stimulerende antistoff ifølge hvilket som helst av kravene 19-21, for anvendelse ifølge
5 hvilket som helst av kravene 19-21, hvori antistoffet eller antigen-bindende del derav
og minst ett ytterligere immunstimulerende antistoff, blir administrert samtidig,
separat eller sekvensielt.

23. Antistoff, eller antigen-bindende del derav, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til
10 8, eller en blanding ifølge hvilket som helst av kravene 9 til 12, for anvendelse ved
stimulering av en antigen-spesifikk T-cellerespons.

24. Antistoff, eller antigen-bindende del derav, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til
15 8, eller en blanding ifølge hvilket som helst av kravene 9 til 12, for anvendelse ved
stimulering av en immunrespons i et individ.

25. Antistoff, eller antigen-bindende del derav, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til
20 8, eller en blanding ifølge hvilket som helst av kravene 9 til 12, for anvendelse ved
inhibering av vekst av tumorceller i et individ.

26. Antistoff, eller antigen-bindende del derav, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til
25 8, eller en blanding ifølge hvilket som helst av kravene 9 til 12, for anvendelse ved
behandling av virusinfeksjon i et individ.