



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2542256 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 39/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.10.21
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.05.22
(86)	European Application Nr.	11751204.6
(86)	European Filing Date	2011.03.01
(87)	The European Application's Publication Date	2013.01.09
(30)	Priority	2010.03.04, US, 310692 P 2010.03.04, US, 310695 P 2010.03.05, US, 311057 P
(84)	Designated Contracting States:	AL ; 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 ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
	Designated Extension States:	BA ; ME
(73)	Proprietor	MacroGenics, Inc., 9704 Medical Center Drive, Rockville, MD 20850, USA
(72)	Inventor	LOO, Deryk, T., 1509 Pine Knoll Drive, Belmont, CA 94402, USA HUANG, Ling, 8210 Moorland Lane, Bethesda, MD 20817, USA CHEN, Francine Zhifen, 2660-31 St Ave, San Francisco, CA 94116, USA MOORE, Paul A., 7013 Old Gate Road, North Bethesda, MD 20852, USA JOHNSON, Leslie S., 14411 Poplar Hill Road, Darnestown, MD 20874, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	ANTIBODIES REACTIVE WITH B7-H3, IMMUNOLOGICALLY ACTIVE FRAGMENTS THEREOF AND USES THEREOF
(56)	References Cited:	WO-A2-2006/016276, WO-A2-2007/021841, US-A1- 2009 252 732, US-A1- 2009 087 416, US-A1- 2008 177 045, US-A1- 2003 185 827, US-A1- 2003 103 976, US-A1- 2002 127 227, WO-A2-2008/116219, WO-A2-2008/066691 CHEN ET AL.: 'Cloning and Characterization of Porcine 4lg-B7-H3: A Potent Inhibitor of Porcine T- Cell Activation' PLOS ONE vol. 6, no. 6, 27 June 2011, pages E21341-1 - E21341-9, XP055094636 RUHONG YAN ET AL: "A Novel Monoclonal Antibody Against Mouse B7-H3 Developed in Rats", HYBRIDOMA, vol. 31, no. 4, 1 August 2012 (2012-08-01) , pages 267-271, XP055092715,

ISSN: 1554-0014, DOI: 10.1089/hyb.2012.0008

D. LOO ET AL: "Development of an Fc-Enhanced Anti-B7-H3 Monoclonal Antibody with Potent Antitumor Activity", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 18, no. 14, 15 July 2012 (2012-07-15), pages 3834-3845, XP055092714, ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0715

STAVENHAGEN JEFFREY B ET AL: "Fc optimization of therapeutic antibodies enhances their ability to kill tumor cells in vitro and controls tumor expansion in vivo via low-affinity activating fc gamma receptors", CANCER RESEARCH, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 67, no. 18, 1 September 2007 (2007-09-01), pages 8882-8890, XP002489883, ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-0696

LIANG ET AL: "TES7, a monoclonal antibody targeting B7-H3, potently inhibits Hs-700T growth in vivo", THE FASEB JOURNAL,, vol. 22, 1 January 2008 (2008-01-01), XP008110669,

FIEGER CLAUDIA B ET AL: "The anti-B7-H3-4Ig antibody TES7 recognizes cancer stem cell lines, modulates angiogenic factor secretion, and exhibits potent anti-tumor activity in vivo", PROCEEDINGS OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH ANNUAL MEETING, vol. 49, April 2008 (2008-04), page 606, XP002717808, & 99TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-ASSOCIATION-FOR-CANCER-RESEARCH; SAN DIEGO, CA, USA; APRIL 12 -16, 2008 ISSN: 0197-016X

SUN ET AL.: 'B7-H3 and B7-H4 expression in non-small-cell lung cancer' LUNG CANCER vol. 53, no. 2, 2006, pages 143 - 151, XP024893907

ZHANG ET AL.: 'B7-H3: Another Molecule Marker for Mo-DCs?' CELLULAR & MOLECULAR IMMUNOLOGY vol. 2, no. 4, 2005, pages 307 - 311, XP055094638

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

1. B7-H3-bindende molekyl, hvor nevnte B7-H3-bindende molekyl er et antistoff, eller et immunreaktivt fragment derav, som omfatter et variabelt domene som spesifikt binder et ekstracellulært domene av B7-H3, hvor nevnte B7-H3-bindende molekyl omfatter:
- (1) et variabelt lettkjededomene som omfatter CDR₁ med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 21, CDR₂ med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 23 og CDR₃ med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 25, og et variabelt tungkjededomene som omfatter CDR₁ med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 29, CDR₂ med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 31 og CDR₃ med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 33;
- (2) et variabelt lettkjededomene som omfatter CDR₁ med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 5, CDR₂ med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 7 og CDR₃ med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 9, og et variabelt tungkjededomene som omfatter CDR₁ med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 13, CDR₂ med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 15 og CDR₃ med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 17; eller
- (3) et variabelt lettkjededomene som omfatter CDR₁ med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 37, CDR₂ med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 39 og CDR₃ med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 41, og et variabelt tungkjededomene som omfatter CDR₁ med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 45, CDR₂ med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 47 og CDR₃ med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 49.
2. B7-H3-bindende molekyl ifølge krav 1, hvor nevnte B7-H3-bindende molekyl binder seg til B7-H3 som blir internalisert ved binding til B7-H3 uttrykt på overflaten av en kreftcelle.
3. B7-H3-bindende molekyl ifølge krav 1 eller 2, hvor nevnte B7-H3-bindende molekyl binder seg til B7-H3 som er endogent uttrykt på overflaten av en kreftcelle.
4. B7-H3-bindende molekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor nevnte B7-H3-bindende molekyl omfatter nevnte variable lettkjededomene som omfatter CDR₁ med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 21, CDR₂ med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 23 og CDR₃ med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID

NR: 25, og nevnte variable tungkjededomene som omfatter CDR₁ med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 29, CDR₂ med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 31 og CDR₃ med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 33.

5 5. B7-H3-bindende molekyll ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor nevnte B7-H3-bindende molekyll omfatter nevnte variable lettkjededomene som omfatter CDR₁ med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 5, CDR₂ med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 7 og CDR₃ med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 9, og nevnte variable tungkjededomene som omfatter CDR₁ med aminosyresekvensen ifølge
10 SEKV ID NR: 13, CDR₂ med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 15 og CDR₃ med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 17.

15 6. B7-H3-bindende molekyll ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor nevnte B7-H3-bindende molekyll omfatter nevnte variable lettkjededomene som omfatter CDR₁ med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 37, CDR₂ med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 39 og CDR₃ med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 41, og nevnte variable tungkjededomene som omfatter CDR₁ med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 45, CDR₂ med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 47 og CDR₃ med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 49.

20 7. B7-H3-bindende molekyll ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvor nevnte B7-H3-bindende molekyll omfatter en varianthuman IgG1 Fc-region, hvor nevnte varianthuman IgG1 Fc-region omfatter minst en aminosyremodifisering i forhold til en villtype-Fc-region, nevnte aminosyremodifisering(er) omfatter aminosyre-
25 modifisering(er) som endrer affiniteten eller aviditeten til nevnte variante Fc-region for binding til en FcγR slik at nevnte molekyll utviser forbedret effektorfunksjon i forhold til villtype-Fc-regionen.

8. B7-H3-bindende molekyll ifølge krav 7, hvor nevnte Fc-regionmodifikasjon omfatter:

30 (A) minst en substitusjon valgt fra gruppen bestående av:

- (1) F243L;
- (2) D270E;
- (3) R292P;
- (4) S298N;
- 35 (5) Y300L;
- (6) V305I;

(7) A330V; og

(8) P396L;

(B) minst en substitusjon av to aminosyreresiduer, nevnte substitusjoner er valgt fra gruppen bestående av:

5 (1) F243L og P396L;

(2) F243L og R292P; og

(3) R292P og V305I;

(C) minst en substitusjon av tre aminosyreresiduer, nevnte substitusjoner er valgt fra gruppen bestående av:

10 (1) F243L, R292P og Y300L;

(2) F243L, R292P og V305I;

(3) F243L, R292P og P396L; og

(4) R292P, V305I og P396L;

(D) minst en substitusjon av fire aminosyreresiduer, nevnte substitusjoner er valgt fra gruppen bestående av:

15 (1) F243L, R292P, Y300L og P396L; og

(2) F243L, R292P, V305I og P396L;

eller

(E) en substitusjon av minst de fem aminosyreresiduenes: F243L, R292P, Y300L, V305I og P396L;

20

hvor nevnte nummerering er ifølge Kabatnummereringssystemet.

9. B7-H3-bindende molekyl ifølge krav 7, hvor nevnte Fc-modifikasjon omfatter substitusjoner av:

25 (A) F243L, R292P, og Y300L;

(B) L235V, F243L, R292P, Y300L, og P396L; eller

(C) F243L, R292P, Y300L, V305I, og P396L;

hvor nevnte nummerering er ifølge Kabatnummereringssystemet.

30 10. B7-H3-bindende molekyl ifølge krav 1, hvor nevnte molekyl omfatter:

(A) et variabelt lettkjededomene med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 89;

(B) et variabelt tungkjededomene med aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR: 99; og

35 (C) en Fc-region med substitusjonene: L235V, F243L, R292P, Y300L, og P396L;

hvor nevnte nummerering er ifølge Kabatnummereringssystemet.

11. Hybridom som utskiller det isolerte antistoffet ifølge krav 1.

12. Nukleinsyremolekyl som koder for en polypeptidkjede av det B7-H3-bindende molekylet ifølge et av kravene 1-10.

5

13. Farmasøytisk sammensetning omfattende (i) en terapeutisk effektiv mengde av det B7-H3-bindende molekylet ifølge hvilket som helst av kravene 1-10 og (ii) en farmasøytisk akseptabel bærer.

10

14. B7-H3-bindende molekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10 for anvendelse i diagnosteseringen av kreft, hvor nevnte B7-H3-bindende molekyl er detekterbart merket.

15

15. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 13, for anvendelse i behandlingen av kreft hos en pasient.

20

16. B7-H3-bindende molekyl for anvendelse ifølge krav 14, hvor nevnte kreft er **karakterisert av** tilstedeværelsen av en kreftcelle valgt fra gruppen bestående av en celle av en binyresvulst, en AIDS-assosiert kreft, en alveolar bløtdelsarkom, en astrocytisk svulst, blærekreft, beinkreft, en hjerne- og ryggmargskreft, en metastatisk hjernesvulst, en brystkreft, en carotidbodysvulst, en livmorhalskreft, en kondrosarkom, en kordom, et kromofobt nyrecellekarsinom, et klarcellet karsinom, en tykktarmskreft, en kolorektalkreft, et kutant godartet fibrøst histiocytom, en desmoplastisk liten rundcellesvulst, et ependymom, et Ewingsarkom, et ekstraskulelt myksoid kondrosarkom, en fibrogenese imperfecta ossium, en fibrøs dysplasi i beinet, en gallblære- eller gallegangskreft, gastrisk kreft, en svangerskaps-trofoblastisk sykdom, en germinalcellesvulst, en hode- og nakkekreft, hepatocellulært karsinom, en øyellesvulst, et Kaposi sarkom, en nyrekreft, en leukemi, en/et lipoma/godartet lipomatøs tumor, en/et liposarkom/ondartet lipomatøs tumor, en leverkreft, et lymfom, en lungekreft, et medulloblastom, et melanom, et meningiom, en multippel endokrin neoplasi, et multippelt myelom, et myelodysplastisk syndrom, et nevroblastom, en nevroendokrin svulst, en eggstokkreft, en bukspyttkjertelkreft, en papillær skjoldbruskkjertelkreft, en biskjoldbruskkjertelsvulst, en barnekreft, en perifer nerveskjedesvulst, et feokromocytom, en hypofysesvulst, en prostatakreft, et posterior uvealt melanom, en sjelden hematologisk forstyrrelse, en metastatisk kreft i

25

30

35

nyren, en rhabdosvulst, et rhabdomysarkom, et sarkom, en hudkreft, et bløtvevs-sarkom, en plateepitelkreft, en magekreft, et synovialsarkom, en testikkelkreft, et thymuskarsinom, et thymom, en skjoldbruskmetastatisk kreft, og en livmorkreft.

- 5 17. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 15, hvor nevnte kreft er **karakterisert av** tilstedeværelsen av en kreftcelle valgt fra gruppen bestående av en celle av en binyresvulst, en AIDS-assosiert kreft, en alveolar bløtdelsarkom, en astrocytisk svulst, blærekreft, beinkreft, en hjerne- og ryggmargskreft, en metastatisk hjernesvulst, en brystkreft, en carotidbodysvulst, en livmorhalskreft, en
- 10 kondrosarkom, en kordom, et kromofobt nyrecellekarsinom, et klarcellet karsinom, en tykktarmskreft, en kolorektalkreft, et kutant godartet fibrøst histiocytom, en desmoplastisk liten rundcellesvulst, et ependymom, et Ewingsarkom, et ekstraskelletalt myksoid kondrosarkom, en fibrogenese imperfecta ossium, en fibrøs dysplasi i beinet, en gallblære- eller gallegangskreft, gastrisk kreft, en svangerskaps-
- 15 trofoblastisk sykdom, en germinalcellesvulst, en hode- og nakkekreft, hepatocellulært karsinom, en øycellesvulst, et Kaposi sarkom, en nyrekreft, en leukemi, en/et lipoma/godartet lipomatøs tumor, en/et liposarkom/ondartet lipomatøs tumor, en leverkreft, et lymfom, en lungekreft, et medulloblastom, et melanom, et meningiom, en multippel endokrin neoplasi, et multippelt myelom, et myelodysplastisk syndrom,
- 20 et nevroblastom, en nevroendokrin svulst, en eggstokkreft, en bukspyttkjertelkreft, en papillær skjoldbruskkjertelkreft, en biskjoldbruskkjertelsvulst, en barnekreft, en perifer nerveskjedesvulst, et feokromocytom, en hypofysesvulst, en prostatakreft, et posterior uvealt melanom, en sjelden hematologisk forstyrrelse, en metastatisk kreft i nyren, en rhabdosvulst, et rhabdomysarkom, et sarkom, en hudkreft, et bløtvevs-
- 25 sarkom, en plateepitelkreft, en magekreft, et synovialsarkom, en testikkelkreft, et thymuskarsinom, et thymom, en skjoldbruskmetastatisk kreft, og en livmorkreft.

18. Anvendelse av B7-H3-bindende molekyll ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10 i *in vitro*-diagnostisering av kreft, hvor nevnte B7-H3-bindende molekyll
- 30 er detekterbart merket.