



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2714733 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.07.01
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.01.23
(86)	European Application Nr.	12790075.1
(86)	European Filing Date	2012.05.16
(87)	The European Application's Publication Date	2014.04.09
(30)	Priority	2011.05.21, US, 201161488716 P 2011.09.01, US, 201161530353 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
(73)	Proprietor	MacroGenics, Inc., 9704 Medical Center Drive, Rockville, MD 20850, USA
(72)	Inventor	HUANG, Ling, 8210 Moorland Lane, Bethesda, MD 20817, USA JOHNSON, Leslie, S., 14411 Poplar Hill Road, Darnestown, MD 20874, USA

(54)	Title	CD3-BINDING MOLECULES CAPABLE OF BINDING TO HUMAN AND NON-HUMAN CD3
(56)	References Cited:	US-A1- 2010 150 918 US-A1- 2007 081 993 WO-A2-2007/042261 US-A1- 2009 252 683 WO-A1-2004/106381 BÜHLER PATRICK ET AL: "Target-dependent T-cell activation by coligation with a PSMA x CD3 diabody induces lysis of prostate cancer cells", JOURNAL OF IMMUNOTHERAPY, RAVEN PRESS, NEW YORK, NY, US, vol. 32, no. 6, 1 January 2009 (2009-01-01), pages 565-573, XP009150063, ISSN: 1053-8550 ZHU ET AL: "REMODELLING DOMAIN INTERFACES TO ENHANCE HETERODIMER FORMATION", PROTEIN SCIENCE, WILEY, US, vol. 6, no. 4, 1 April 1997 (1997-04-01), pages 781-788, XP002084764, ISSN: 0961-8368 XIONG D ET AL: "Efficient inhibition of human B-cell lymphoma xenografts with an anti-CD20 X anti-CD3 bispecific diabody", CANCER LETTERS, NEW YORK, NY, US, vol. 177, 1 January 2002 (2002-01-01), pages 29-39, XP002980486, ISSN: 0304-3835, DOI: 10.1016/S0304- 3835(01)00758-3

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. Et CD3-bindende molekyl som omfatter et antigen-bindende fragment av et antistoff,
5 hvor nevnte antigen-bindende fragment omfatter et antistoff-CD3-spesifikt VL-domene og
et antistoff-CD3-spesifikt VH-domene, hvor nevnte CD3-spesifikt VL-domene og nevnte
CD3-spesifikt VH-domene danner et antigen-bindende domene som er i stand til å
immun-spesifikt binde til både en epitop av human CD3 og til en epitop av CD3-en av et
ikke-humant pattedyr, hvor:

10 (I) nevnte CD3-spesifikt VL-domene er valgt fra gruppen bestående av h-mab2
VL-4 som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 22, h-mab2 VL-6 som har
aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 26, h-mab2 VL-7 som har
aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 28, h-mab2 VL-8 som har
aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 30, h-mab2 VL-9 som har
15 aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 32 og h-mab2 VL-10 som har
aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 34, og

(II) nevnte CD3-spesifikt VH-domene er valgt fra gruppen bestående av h-mab2
VH-1 som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 36, h-mab2 VH-2 som har
aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 38, h-mab2 VH-3 som har
20 aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 40, h-mab2 VH-4 som har
aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 42, h-mab2 VH-5 som har
aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 44, h-mab2 VH-6 som har
aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 46, h-mab2 VH-7 som har
aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 48 og h-mab2 VH-8 som har
25 aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 50.

2. CD3-bindende molekyl ifølge krav 1, hvor nevnte CD3-spesifikt VL-domene er h-mab2
VL-6 som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 26.

30 3. CD3-bindende molekyl ifølge hvilket som helst av kravene 1-2, hvor nevnte CD3-
spesifikt VH-domene er h-mab2 VH-8 som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 50
eller h-mab2 VH-4 som har aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 42.

35 4. CD3-bindende molekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor nevnte molekyl
er et antistoff.

5. CD3-bindende antistoff ifølge krav 4, hvor nevnte antistoff:

(A) mangler en Fc-region;

eller

(B) omfatter en Fc-region som:

(i) mangler effektor-funksjon eller

(ii) har redusert effektor-funksjon eller

(iii) svekker evnen til Fc-regionen til nevnte antistoff til å binde til en Fc-reseptor;

hvor nevnte mangel på effektor-funksjon, nevnte reduksjonen i effektor-funksjonen og nevnte svekkelse av bindings-evnen er relativt til den av en wild-type Fc-reseptor.

6. CD3-bindende molekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor nevnte molekyl er et CD3-bindende diabody som omfatter en første polypeptid-kjede og en andre polypeptid-kjede, nevnte kjeder er kovalent bundet til hverandre, hvor:

(I) nevnte første polypeptid-kjede omfatter en amino-terminus og en karboksy-terminus og fra N-terminus til C-terminus:

(i) et domene (A) som omfatter nevnte CD3-spesifikt VL-domene;

(ii) et domene (B) som omfatter en bindings-region av et tungkjede-variabelt domene av et andre immun-globulin (VH2); og

(iii) et domene (C);

hvor nevnte domener (A) og (B) ikke assosierer med hverandre for å danne et epitop-bindings-sted;

og

(II) nevnte andre polypeptid-kjede omfatter en amino-terminus og en karboksy-terminus og fra N-terminus til C-terminus:

(i) et domene (D) omfattende en bindings-region av et lettkjede-variabelt domene av nevnte andre immun-globulin (VL2);

(ii) et domene (E) som omfatter nevnte CD3-spesifikt VH-domene;

og

(iii) et domene (F);

hvor nevnte domener (D) og (E) ikke assosierer med hverandre for å danne et epitop-bindings-sted; og

hvor:

(1) nevnte domener (A) og (E) assosierer for å danne nevnte antigen-bindende domene som er i stand til å immun-spesifikt binde til både humant CD3 og til CD3-en av et ikke-humant pattedyr;

(2) nevnte domener (B) og (D) assosierer for å danne et bindings-sted som binder immun-spesifikt til en andre epitop, nevnte andre epitop er forskjellig fra CD3-epitopen bundet av det antigen-bindende domenet dannet fra nevnte assosiasjon av nevnte domener (A) og (E); og

(3) nevnte domener (C) og (F) er kovalent assosiert sammen.

7. CD3-bindende molekyl ifølge krav 6, hvor nevnte andre epitop ikke er en epitop av CD3.

5

8. CD3-bindende molekyl ifølge krav 6, hvor nevnte andre epitop er en epitop av CD3 som er forskjellig fra CD3-epitopen bundet av det antigen-bindende domenet dannet fra nevnte assosiasjon av nevnte domener (A) og (E).

10 9. CD3-bindende molekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8, som er humanisert.

10. CD3-bindende molekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3 eller 6-9 som er i stand til å immun-spesifikt binde til CD3 og til fluorescein.

15 11. CD3-bindende molekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3 eller 6-9, som er i stand til å immun-spesifikt binde til både: (i) CD3 og (ii) (a) et tumor-antigen, eller (ii) (b) celle-overflate-antigen, reseptor eller reseptor-ligand.

20 12. CD3-bindende molekyl ifølge krav 11, hvor nevnte molekyl er i stand til å immun-spesifikt binde til CD3 og til et tumor-antigen uttrykt på en tumor-celle, hvor nevnte tumor-celle er en tumor-celle fra en kreft valgt fra gruppen bestående av: brystkreft, prostatakreft, gastrisk kreft, lungekreft, magekreft, tykktarmskreft, rektal kreft, bukspyttkjertelskreft, leverkreft, eggstokkreft, kreft i munnhulen, faryngeal cancer, esofagus-kreft, laryngeal-kreft, benkreft, hudkreft, melanom, livmorhalskreft, 25 testikkelkreft, blærekreft, nyrekreft, hjernekreft, glioblastom, skjoldbruskkreft, lymfom, myelom og leukemi.

30 13. CD3-bindende molekyl ifølge krav 11, hvor nevnte molekyl er i stand til å immun-spesifikt binde til CD3 og til en celle-overflate-antigen, reseptor eller reseptor-ligand, hvor nevnte celle-overflate-antigen, reseptor- eller reseptor-ligand er HER2 / neu, B7-H3, CD20, PSMA, IGF-1R eller Ep-CAM.

35 14. CD3-bindende molekyl ifølge krav 11, hvor nevnte molekyl er i stand til å immun-spesifikt binde til CD3 og til en celle-overflate-antigen, reseptor eller reseptor-ligand, hvor nevnte celle-overflate-antigen, reseptor- eller reseptor-ligand er et molekyl involvert i en T-celle- B-celle-assosiasjon, hvor nevnte molekyl involvert i nevnte T-celle-B-celle-assosiasjon er valgt fra gruppen bestående av CD19, CD20, CD22, CD23, CD27, CD32B, CD38, CD40, CD79a, CD79b, CD80, CD86, LFA-I , LFA-3 og CFA-I.

15. CD3-bindende diabody ifølge et hvilket som helst av kravene 6-14, hvor nevnte CD3-bindende diabody omfatter et Fc-domene eller en del derav.

5 16. Farmasøytisk sammensetning omfattende det CD3-bindende molekylet ifølge hvilket som helst av kravene 1-15, og en farmasøytisk akseptabel bærer, hjelpestoff eller fortynningsmiddel.

10 17. CD3-bindende molekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1-15 eller den farmasøytiske sammensetning ifølge krav 16, for anvendelse ved behandling av kreft eller en autoimmun eller inflammatorisk sykdom.

15 18. CD3-bindende molekyl eller den farmasøytiske sammensetning for anvendelse ifølge krav 17, hvor nevnte autoimmune eller inflammatoriske sykdom er valgt fra gruppen bestående av: type I insulin-avhengig diabetes, reumatoid artritt, systemisk lupus erythematosus, multippel sklerose, inflammatorisk tarmsykdom, myasthenia gravis, celiacs sykdom, Sjogrens syndrom, Graves sykdom, Crohns sykdom, autoimmun hepatitt, psoriasis, psoriasisartritt, astma, allergisk rhinitt, effekter fra organtransplantasjon eller graft-vs-host sykdom (GVHD).

20 19. CD3-bindende molekylet eller den farmasøytiske sammensetning for anvendelse ifølge krav 18, hvor nevnte autoimmune eller inflammatoriske sykdommen er type-I-insulin-avhengig diabetes.