



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2867258 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.12.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.06.28
(86)	European Application Nr.	13737946.7
(86)	European Filing Date	2013.07.02
(87)	The European Application's Publication Date	2015.05.06
(30)	Priority	2012.07.02, US, 201261667058 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	Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543, US-USA
(72)	Inventor	LONBERG, Nils, c/o Bristol-Myers Squibb Company700 Bay Road, Redwood CityCalifornia 94063, US-USA SRINIVASAN, Mohan, c/o Bristol-Myers Squibb Company700 Bay Road, Redwood CityCalifornia 94063, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Tandberg Innovation AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	OPTIMIZATION OF HUMAN ANTIBODIES THAT BIND LYMPHOCYTE ACTIVATION GENE-3 (LAG-3), AND USES THEREOF
(56)	References Cited:	WO-A1-2012/054438 WO-A2-2010/019570 WO-A2-2011/008092 CHELIUS DIRK ET AL: "Identification and characterization of deamidation sites in the conserved regions of human immunoglobulin gamma antibodies", ANALYTICAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 77, no. 18, 15 September 2005 (2005-09-15), pages 6004-6011, XP002407962, ISSN: 0003-2700, DOI: 10.1021/AC050672D TSAI P K ET AL: "ORIGIN OF THE ISOELECTRIC HETEROGENEITY OF MONOCLONAL IMMUNOGLOBULIN H1B4", PHARMACEUTICAL RESEARCH, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, NEW YORK, NY, US, vol. 10, no. 11, 1 November 1993 (1993-11-01), pages 1580-1586, XP009020338, ISSN: 0724-8741, DOI: 10.1023/A:1018912417607 cited in the application KROON D ET AL: "Identification of sites of degradation in a therapeutic monoclonal antibody by peptide mapping", PHARMACEUTICAL RESEARCH, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, NEW YORK, NY, US, vol. 9, no. 11, 1 November 1992 (1992-11-01), pages 1386-1393, XP002079908, ISSN: 0724-8741, DOI: 10.1023/A:1015894409623 cited in the application IVAN R CORREIA: "Stability of IgG isotypes in serum", MABS, vol. 2, 1 January 2010 (2010-01-01), pages 221-232, XP055125978, DOI: 10.4161/mabs.2.3.11788 NOAH E ROBINSON* AND ARTHUR B ROBINSON: "Molecular clocks", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, US, vol. 98, no. 3, 30 January 2001 (2001-01-30), pages 944-949, XP008166630, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/PNAS.98.3.944 VLASAK J ET AL: "Identification and characterization of asparagine deamidation in the light

chain CDR1 of a humanized IgG1 antibody", ANALYTICAL BIOCHEMISTRY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 392, no. 2, 15 September 2009 (2009-09-15), pages 145-154, XP026322897, ISSN: 0003-2697, DOI: 10.1016/J.AB.2009.05.043 [retrieved on 2009-06-02]
JEFFREY L CLELAND ET AL: "The development of stable protein formulations: A close look at protein aggregation, deamidation, and oxidation", CRITICAL REVIEWS IN THERAPEUTIC DRUG CARRIER SYSTEMS, BEGELL HOUSE PUBLISHING INC, US, vol. 10, no. 4, 1 January 1993 (1993-01-01), pages 307-377, XP002661804, ISSN: 0743-4863

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 isolert monoklonalt antistoff, eller en antigen-bindende del derav, som binder
5 humant LAG-3, hvor den tunge kjedens CDR1, CDR2 og CDR3 områder omfatter
aminosyresekvensene med henholdsvis SEKV. ID Nr.: 15, 16 og 17, og hvor den lette
kjedens CDR1, CDR2 og CDR3 områder omfatter aminosyresekvensene med henholdsvis
SEKV. ID Nr.: 18, 19, og 20.
- 10 2. Antistoffet eller den antigen-bindende delen derav ifølge krav1, hvor den tunge
kjedens variable region omfatter aminosyresekvensen med SEKV. ID Nr.: 12, og den lette
kjedens variable region omfatter aminosyresekvensen med SEKV. ID Nr.: 14.
- 15 3. Antistoffet eller den antigen-bindende delen derav ifølge et hvilket som helst av de
foregående kravene, som fremviser én eller en kombinasjon av de følgende egenskaper:
 - (a) binding til ape-LAG-3;
 - (b) mangel på binding til mus-LAG-3;
 - (c) binding til LAG-3-vevsforlikelighets (MHC) klasse II-molekyler;
 - (d) inhiberer binding av LAG-3 til vevsforlikelighets (MHC) klasse II-molekyler;
- 20 eller
 - (e) stimulerer en immunrespons.
4. Antistoffet eller den antigen-bindende delen derav ifølge et hvilket som helst av de
foregående kravene, som stimulerer interleukin-2 (IL-2)-produksjon i en antigenspesifikk
25 T-cellerespons og/eller stimulerer en anti-tumor-immunrespons.
5. Antistoffet eller den antigen-bindende delen derav ifølge et hvilket som helst av de
foregående kravene, som binder til humant LAG-3 med en K_D på $0,27 \times 10^{-9}$ M eller
mindre som bestemt ved overflateplasmonresonans.
- 30 6. Antistoffet eller den antigen-bindende delen derav ifølge et hvilket som helst av de
foregående kravene, som er et humant antistoff.
7. Antistoffet eller den antigen-bindende delen derav ifølge et hvilket som helst av de
35 foregående kravene, som er en IgG1-, IgG2- eller IgG4-isotype.
8. Antistoffet eller den antigen-bindende delen derav ifølge et hvilket som helst av de
foregående kravene, som er en IgG4-isotype.

9. Antistoffet eller den antigen-bindende delen derav ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, som er et antistoff-fragment eller et enkeltkjede-antistoff.

10. Antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8, som er et full-lengde antistoff.

11. Antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8 eller 10, hvor antistoffet er et isolert full-lengde IgG4-humant monoklonalt antistoff som binder til humant LAG-3 med en K_D på $0,27 \times 10^{-9}$ M eller mindre som bestemt ved overflateplasmonresonans.

12. Et bi-spesifikt molekyl som omfatter antistoffet eller den antigen-bindende delen derav ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, og et andre antistoff eller den antigen-bindende delen derav.

13. Et immunkonjugat som omfatter antistoffet eller den antigen-bindende delen derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, bundet til et terapeutisk middel.

14. Immunkonjugatet ifølge krav 13, hvor det terapeutiske midlet er et cytotoxin eller en radioaktiv isotope.

15. En sammensetning som omfatter antistoffet eller den antigen-bindende delen derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, det bi-spesifikke molekylet ifølge krav 12 eller immunkonjugatet ifølge krav 13 eller 14, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

16. Sammensetningen ifølge krav 15, som ytterligere omfatter et antikreftmiddel.

17. Sammensetningen ifølge krav 16, hvor antikreftmidlet er et antistoff eller et kjemoterapeutisk middel.

18. Sammensetningen ifølge krav 17, hvor antistoffet er et full-lengde antistoff.

19. Sammensetningen ifølge krav 17 eller 18, hvor antistoffet er en IgG4-isotype.

20. En isolert nukleinsyre som koder for den tunge og lette kjedens variable region av antistoffet, eller den antigen-bindende delen derav, ifølge krav 1 eller 2.

21. En ekspresjons-vektor som omfatter nukleinsyren ifølge krav 20.

22. En vertscelle som omfatter ekspresjons-vektoren ifølge krav 21.

23. En fremgangsmåte for fremstilling av et anti-LAG-3-antistoff som omfatter å uttrykke antistoffet i vertscellen ifølge krav 22, og å isolere antistoffet fra vertscellen.

5

24. Antistoffet eller den antigen-bindende delen derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11 eller det bi-spesifikke molekylet ifølge krav12 eller immunkonjugatet ifølge krav 13 eller 14, for anvendelse i en fremgangsmåte for å stimulere en immunrespons i et individ.

10

25. Antistoffet, den antigen-bindende delen, det bi-spesifikke molekylet, eller immunkonjugatet for anvendelse ifølge krav 24, hvor individet er et tumor-bærende individ og en immunrespons mot tumoren stimuleres.

15

26. Antistoffet, den antigen-bindende delen, det bi-spesifikke molekylet, eller immunkonjugatet for anvendelse ifølge krav 24, hvor individet er et virus-bærende individ og en immunrespons mot viruset stimuleres.

20

27. Antistoffet, den antigen-bindende delen, det bi-spesifikke molekylet, eller immunkonjugatet for anvendelse ifølge krav 24, hvor immunresponsen er en antigen-spesifikk T-celle-respons, slik at en antigen-spesifikk T-celle-respons stimuleres.

25

28. Antistoffet, den antigen-bindende delen, det bi-spesifikke molekylet, eller immunkonjugatet for anvendelse ifølge krav 27, hvor interleukin-2-produksjon i den antigen-spesifikke T-cellen stimuleres.

30

29. Antistoffet, den antigen-bindende delen, det bi-spesifikke molekylet, eller immunkonjugatet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 24-26, som ytterligere omfatter administrering av minst ett ytterligere immunstimulerende antistoff.

30. Antistoffet, den antigen-bindende delen, det bi-spesifikke molekylet, eller immunkonjugatet for anvendelse ifølge krav 29, hvor det minst ett ytterligere immunstimulerende antistoff er et anti-PD-1-antistoff.

35

31. Antistoffet, den antigen-bindende delen, det bi-spesifikke molekylet, eller immunkonjugatet for anvendelse ifølge krav 29, hvor det minst ett ytterligere immunstimulerende antistoff er et anti-PD-L1-antistoff.

32. Antistoffet, den antigen-bindende delen, det bi-spesifikke molekylet, eller immun-konjugatet for anvendelse ifølge krav 29, hvor det minst ett ytterligere immun-stimulerende antistoff er et anti-CTLA-4-antistoff.

5 33. Antistoffet eller den antigen-bindende delen derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, det bi-spesifikke molekylet ifølge krav12, eller immunkonjugatet ifølge krav 13 eller 14, for anvendelse i en fremgangsmåte for å inhibere vekst av tumor celler i et individ.

10 34. Antistoffet eller den antigen-bindende delen derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, det bi-spesifikke molekylet ifølge krav12, eller immunkonjugatet ifølge krav 13 eller 14, for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle virusinfeksjon i et individ.

15 35. Anvendelse av antistoffet eller den antigen-bindende delen derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, det bi-spesifikke molekylet ifølge krav 12, eller immun-konjugatet ifølge krav 13 eller 14, i fremstillingen av et medikament for å stimulere en immunrespons, eventuelt en antigen-spesifikk T-celle-respons, eller å inhibere vekst av tumorceller, eller å behandle en virusinfeksjon i et individ.