



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3116909 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.03.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.11.13
(86)	European Application Nr.	15713290.3
(86)	European Filing Date	2015.03.13
(87)	The European Application's Publication Date	2017.01.18
(30)	Priority	2014.03.14, US, 201461953536 P 2014.10.03, US, 201462059690 P 2014.12.19, US, 201462094889 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	NOVARTIS AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Sveits Immutep S.A.S., Parc Club Orsay 2 Rue Jean Rostand, 91893 Orsay, Frankrike
(72)	Inventor	TRIEBEL, Frederic, 10 Rue Saint Louis, F-78000 Versailles, Frankrike BRIGNONE, Chrystelle, 4D rue Leon MartineBatiment DAppartement 02, F-92290 Chatenay-Malabry, Frankrike BLATTLER, Walter A., 197 Mason Terrace, Brookline, MA 02446-2768, USA MATARAZA, Jennifer Marie, 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, USA SABATOS-PEYTON, Catherine Anne, 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, USA CHANG, Hwai Wen, 1318 Shadow Hills Drive, San Marcos, CA 92069, USA FREY, Gerhard Johann, 13768 Via Cima Bella, San Diego, CA 92129, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	ANTIBODY MOLECULES TO LAG-3 AND USES THEREOF
(56)	References Cited:	WO-A1-2004/008218 WO-A2-2010/019570

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. Humanisert antistoffmolekyl som er i stand til å binde seg til human lymfocytaktiveringsgen-3 (LAG-3) med en dissosiasjonskonstant (K_D) på mindre enn 0,2 nM som bestemt av en Biacore-fremgangsmåte, omfattende:

- 5 (a) en tungkjedevariabel region (VH) omfattende en VHCDR1-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 4, en VHCDR2-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 5 og en VHCDR3-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 3; og en lett kjedevariabel region (VL) omfattende en VLCDR1-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 13, en VLCDR2-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 14 og en VLCDR3-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 15;
- 10 (b) VH omfattende en VHCDR1-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 1; VHCDR2-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 2; og en VHCDR3-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 3; og en VL omfattende en VLCDR1-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 10, en VLCDR2-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 11 og en VLCDR3-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 12;
- 15 (c) VH omfattende en VHCDR1-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 286, en VHCDR2-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 5 og en VHCDR3-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 3; og en VL omfattende en VLCDR1-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 13, en VLCDR2-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 14 og en VLCDR3-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 15; eller
- 20 (d) VH omfattende en VHCDR1-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 286; en VHCDR2-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 2; og en VHCDR3-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 3; og en VL omfattende en VLCDR1-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 10, en VLCDR2-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 11 og en VLCDR3-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 12;
- 25 hvori VH omfatter fire rammeverkregioner (FW-regioner): en VHFW1 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 187, 190, 194 eller 196, en VHFW2 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 198, 202, 206 eller 208, en VHFW3 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 210, 212, 217 eller 219, en VHFW4 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 221; og
- 30 VL omfatter fire rammeverkregioner (FW): en VLFW1 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 226, 230, 232, 234, 236 eller 238, en VLFW2 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 240, 244, 246 eller 248, en VLFW3 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 252, 255, 259, 261, 265, 267 eller 269 og en VLFW4 omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 271.

2. Det humaniserte antistoffmolekylet ifølge krav 1, hvori antistoffmolekylet er et monospesifikt antistoffmolekyl eller et bispesifikt antistoffmolekyl.

3. Det humaniserte antistoffmolekylet ifølge krav 1 eller krav 2, som omfatter:

tungkjedevariabelt domene omfattende en aminosyresekvens valgt fra SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 76; SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 104 eller SEQ ID NO: 108; og/eller

lettkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 92 eller SEQ ID NO: 96.

4. Det humaniserte antistoffmolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, som omfatter:

tungkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 113; SEQ ID NO: 122 eller SEQ ID NO: 134; og/eller

lettkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 94 eller SEQ ID NO: 98.

5. Det humaniserte antistoffmolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, som omfatter:

(a) et tungkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 28 eller SEQ ID NO: 100; og et lettkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 32;

(b) et tungkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 28 eller SEQ ID NO: 100; og et lettkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 36;

(c) et tungkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 28 eller SEQ ID NO: 100; og et lettkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 40;

(d) et tungkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 28 eller SEQ ID NO: 100; og et lettkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 44;

(e) et tungkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:

28 eller SEQ ID NO: 100; og et lettkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 48;

(f) et tungkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 28 eller SEQ ID NO: 100; og et lettkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 52;

(g) et tungkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 28 eller SEQ ID NO: 100; og et lettkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 56;

(h) et tungkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 28 eller SEQ ID NO: 100; og et lettkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 60;

(i) et tungkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 64 eller SEQ ID NO: 104; og et lettkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 36;

(j) et tungkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 64 eller SEQ ID NO: 104; og et lettkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 40;

(k) et tungkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 64 eller SEQ ID NO: 104; og et lettkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 56;

(l) et tungkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 64 eller SEQ ID NO: 104; og et lettkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 60;

(m) et tungkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 68 eller SEQ ID NO: 108; og et lettkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 36;

(n) et tungkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 72 eller SEQ ID NO: 8; og et lettkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 40;

(o) et tungkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 72 eller SEQ ID NO: 8; og et lettkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 60;

(p) et tungkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 76 og et lettkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 60;

(q) et tungkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 80 og et lettkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 84;

(r) et tungkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 28 eller SEQ ID NO: 100; og et lettkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 88;

(s) et tungkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 28 eller SEQ ID NO: 100; og et lettkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 92; eller

(t) et tungkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 64 eller SEQ ID NO: 104; og et lettkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 96.

6. Det humaniserte antistoffmolekylet ifølge krav 1 eller krav 2, som omfatter:

(a) en tungkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 30 eller SEQ ID NO: 102; og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 34;

(b) en tungkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 30 eller SEQ ID NO: 102; og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 38;

(c) en tungkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 30 eller SEQ ID NO: 102 og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 42;

(d) en tungkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 30 eller SEQ ID NO: 102; og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 46;

(e) en tungkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 30 eller SEQ ID NO: 102; og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 50;

(f) en tungkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 30 eller SEQ ID NO: 102; og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 54;

(g) en tungkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 30 eller SEQ ID NO: 102; og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 58;

(h) en tungkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 30 eller SEQ ID NO: 102; og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 62;

(i) en tungkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 66 eller SEQ ID NO: 106; og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 38;

(j) en tungkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 66 eller SEQ ID NO: 106; og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 42;

(k) en tungkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 66 eller SEQ ID NO: 106; og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 58;

(l) en tungkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 66 eller SEQ ID NO: 106; og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 62;

(m) en tungkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 70 eller SEQ ID NO: 110; og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 38;

5 (n) en tungkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 74 eller SEQ ID NO: 18 og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 42;

(o) en tungkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 74 eller SEQ ID NO: 18 og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 62;

10 (p) en tungkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 78 og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 62;

(q) en tungkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 82 og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 86;

(r) en tungkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 30 eller SEQ ID NO: 102 og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 94;

15 (s) en tungkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 66 eller SEQ ID NO: 106; og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 98;

(t) en tungkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 113 og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 34;

20 (u) en tungkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 113 og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 38;

(v) en tungkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 122 og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 38;

(w) en tungkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 122 og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 58; eller

25 (x) en tungkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 134 og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 38.

7. Det humaniserte antistoffmolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, som er et monoklonalt antistoff, et Fab, F(ab')₂, et Fv eller et enkeltkjede-Fv-fragment (scFv); eller omfatter

30 tungkjedekonstant region valgt fra IgG1, IgG2, IgG3 og IgG4 og/eller lettkjedekonstant region valgt fra de lettkjedekonstante regionene av kappa eller lambda.

8. Det humaniserte antistoffmolekylet ifølge krav 7, som omfatter:

(a) human konstant IgG4-tungkjederegion med en mutasjon i posisjon 108 ifølge SEQ

ID NO: 275 eller 277 og en konstant kappalettkjederegion;

(b) human konstant IgG4-tungkjederegion med en Serin- til Prolinmutasjon i posisjon 108 ifølge SEQ ID NO: 275 eller 277 og en konstant kappalettkjederegion;

(c) human konstant IgG1-tungkjederegion med en Asparagin- til Alaninmutasjon i posisjon 180 ifølge SEQ ID NO: 279 og en konstant kappalettkjederegion;

(d) human konstant IgG1-tungkjederegion med en Aspartat- til Alaninmutasjon i posisjon 148 og Prolin- til Alaninmutasjon i posisjon 212 ifølge SEQ ID NO: 280 og en konstant kappalettkjederegion; eller

(e) human konstant IgG1-tungkjederegion med en Leucin- til Alaninmutasjon i posisjon 117 og Leucin- til Alaninmutasjon i posisjon 118 ifølge SEQ ID NO: 281 og en konstant kappalettkjederegion.

9. Det humaniserte antistoffmolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8, som:

(a) binder et ekstracellulært Ig-lignende domene av LAG-3;

(b) er i stand til å redusere binding av LAG-3 til en hovedhistokompatibilitet (MHC) fra molekyl av klasse II, eller en celle som uttrykker et molekyl av MHC-klasse II; eller

(c) er i stand til å forbedre en antigenspesifikk T-cellerespons.

10. Det humaniserte antistoffmolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9, hvori antistoffmolekylet har en første bindingsspesifisitet for LAG-3 og en andre bindingsspesifisitet for PD-1, TIM-3, CEACAM eventuelt CEACAM-1 og/eller CEACAM-5, PD-L1 eller PD-L2; og/eller

hvori antistoffmolekylet omfatter et antigenbindende fragment av et antistoff, eventuelt et halvt antistoff eller antigenbindende fragment til et halvt antistoff.

11. Farmasøytisk sammensetning omfattende det humaniserte antistoffmolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10 og en farmasøytisk akseptabel bærer, eksipiens eller stabilisator.

12. Nukleinsyre som koder for den tung- og lettkjedevariable regionen til antistoffet til antistoffmolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10.

13. Ekspresjonsvektor omfattende nukleinsyren ifølge krav 12.

14. Vertscelle omfattende nukleinsyren ifølge krav 12.

15. Fremgangsmåte for fremstilling av et antistoffmolekyl eller fragment derav, omfattende dyrking av vertscellen ifølge krav 14 under forhold som er egnet for genekspresjon.

16. Fremgangsmåte for å detektere LAG-3 i en biologisk prøve, omfattende (i) bringe prøven eller individet (og eventuelt en referanseprøve eller individ) i kontakt med et antistoffmolekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10 under forhold som tillater at det

forekommer interaksjon mellom antistoffmolekylet og polypeptidet og (ii) detektere dannelsen av et kompleks mellom antistoffmolekylet og prøven eller individet (og eventuelt referanseprøven eller individet).

5 **17.** Humanisert antistoffmolekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 11, for anvendelse i en fremgangsmåte for å stimulere en immunrespons, eller for å behandle en krefttype eller en smittsom sykdom hos et individ.

18. Det humaniserte antistoffmolekylet, eller farmasøytisk sammensetning, for anvendelse ifølge krav 17, hvori individet har eller identifiseres som å ha én eller flere av:

- 10 (a) krefttype som uttrykker PD-L1;
(b) krefttype som er positiv for en, to eller alle PD-L1, CD8 eller IFN- γ ;
(c) krefttype som er trippelt positiv for PD-L1, CD8 og IFN- γ ; eller
(d) krefttype som er tumorinfiltrerende lymfocyttopositiv (TIL-positiv).

15 **19.** Det humaniserte antistoffmolekylet eller farmasøytisk sammensetning, for anvendelse ifølge krav 17, hvori antistoffmolekylet administreres ved injeksjon i en dose på 1 til 30 mg/kg, eller eventuelt 1 til 5 mg/kg, hvori antistoffmolekylet administreres én gang i uken til én gang hver 2., 3. eller 4. uke eller i en dose fra 10 til 20 mg/kg annenhver uke.