



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3328419 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 39/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.11.08
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.08.25
(86)	European Application Nr.	16831339.3
(86)	European Filing Date	2016.07.28
(87)	The European Application's Publication Date	2018.06.06
(30)	Priority	2015.07.30, US, 201562198867 P 2015.10.09, US, 201562239559 P 2015.11.13, US, 201562255140 P 2016.04.15, US, 201662322974 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
	Designated Validation States:	MA ;MD
(73)	Proprietor	MacroGenics, Inc., 9704 Medical Center Drive, Rockville, MD 20850, USA
(72)	Inventor	SHAH, Kalpana, 13013 Ethel Rose Way, Boyds, MD 20841, USA SMITH, Douglas, H., 429 W. Hillsdale Boulevard, San Mateo, CA 94403, USA LA MOTTE-MOHS, Ross, 16000 Schaeffer Road, Boyds, MD 20841, USA JOHNSON, Leslie, S., 14411 Poplar Hill Road, Darnestown, MD 20874, USA MOORE, Paul, A., 10 Turley Court, North Potomac, MD 20878, USA BONVINI, Ezio, 11136 Powder Horn Drive, Potomac, MD 20854, USA KOENIG, Scott, 10901 Ralston Road, Rockville, MD 20852, USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54) Title **PD-1-BINDING MOLECULES AND METHODS OF USE THEREOF**

(56) References

Cited: WO-A2-2015/026894
US-A1- 2014 348 743
WO-A2-2014/194302
US-A1- 2013 109 843
WO-A2-2017/062619
US-A1- 2015 079 109
WO-A2-2014/179664
US-A1- 2014 234 296

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. Monospesifikt monoklonalt anti-humant PD-1-bindende antistoff som omfatter et variabelt tungkjede-domene og et variabelt lettkjede-domene hvor: nevnte variable tungkjede-domene omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO:
5 147 og nevnte variable lettkjede-domene omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 153.
2. Monospesifikt monoklonalt anti-humant PD-1-bindende antistoff ifølge krav 1, hvor nevnte antistoff omfatter en Fc-region og hvor:
10 (a) nevnte Fc-region er av IgG1-, IgG2-, IgG3- eller IgG4-isotype;
(b) nevnte molekyl omfatter ytterligere et hengselsdomene; eller
(c) nevnte Fc-region er et IgG4 Fc-domene og nevnte antistoff omfatter ytterligere et IgG4 hengselsdomene som omfatter en stabiliserende mutasjon.
- 15 3. Anti-humant PD-1-antistoff ifølge krav 2, hvor antistoffet omfatter: SEQ ID NO: 264 og 266.
4. Monospesifikt monoklonalt anti-humant PD-1-bindende antistoff ifølge krav 2, hvor nevnte Fc-region er en variant Fc-region som omfatter:
20 (a) en eller flere aminosyremodifikasjoner som reduserer affiniteten av variant Fc-regionen for en FcγR; og/eller
(b) en eller flere aminosyremodifikasjoner som øker serumhalveringstiden av den varierte Fc-region.
- 25 5. Monospesifikt monoklonalt anti-humant PD-1-bindende antistoff ifølge krav 4, hvor:
(A) nevnte modifikasjoner som reduserer affiniteten av den varierte Fc-region for en FcγR omfatter substitusjonen av L234A; L235A; eller L234A og L235A, hvor nevnte nummerering er den av EU-indeksen som i Kabat; og
30 (B) nevnte modifikasjoner som øker serumhalveringstiden av den varierte Fc-region omfatter substitusjonen av M252Y; M252Y og S254T; M252Y og T256E; M252Y, S254T og T256E; eller K288D og H435K, hvor nevnte nummerering er den av EU-indeksen som i Kabat.
- 35 6. Sammensetning omfattende det anti-humant PD-1-bindende antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 5 og et farmasøytisk akseptabelt bæreremiddel.

7. Monospesifikt monoklonalt anti-humant PD-1-bindende antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 5, eller sammensetning ifølge krav 6, for anvendelse i en fremgangsmåte for stimulering av en T-celle-mediert immunrespons hos et individ som har kreft eller en infeksjon.

5

8. Monospesifikt monoklonalt anti-humant PD-1-bindende antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 5, eller sammensetning ifølge krav 6, for anvendelse ved behandling av en sykdom eller tilstand forbundet med undertrykt immunsystem, hvor sykdommen eller tilstanden er kreft eller en infeksjon.

10

9. Monospesifikt monoklonalt anti-humant PD-1-bindende antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 5, eller sammensetning ifølge krav 6, for anvendelse ved behandling av kreft eller en infeksjon.

10. Monospesifikt monoklonalt anti-humant PD-1-bindende antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 7-9, hvor krefttypen er valgt fra gruppen bestående av: en adrenalkjerteltumor, en AIDS-assosiert kreft, et alveolart mykvevssarkom, en astrocytisk tumor, blærekreft, benkreft, en hjerne- eller ryggmargskreft, en metastatisk hjernesvulst, en brystkreft, en karotidlegemekreft, en strupekreft, et chondrosarkom, et chordoma, et kromofobt nyrecellekarsinom, et klarcellekarsinom, en tarmkreft, en kolorektalkreft, et kutant godartet fibrøst histiocyttumor, en desmoplastisk liten rundcellesvulst, en ependymoma, en Ewings tumor, et ekstraskulett myxoid chondrosarkom, en fibrogenese imperfecta ossium, en fibrøs dysplasi av bein, en galleblære eller gallegang-kreft, gastrisk kreft, en svangerskaps trofoblastisk sykdom, en sædcelletumor, en hode-og-hals krefttype, hepatocellulært karsinom, en øycellesvulst, et Kaposi sarkom, en nyrekreft, en leukemi, en lipom/godartet lipomatøs tumor, en 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 ovariekreft, en pankreatisk kreft, et papillært tyroid karsinom, en paratyroid svulst, en pediatrik kreft, en perifer nerve hylsesvulst, et pheochromocytom, en hypofysekreft, en prostatakreft, et posterøst uveal melanom, en sjelden hematologisk sykdom, en renal metastatisk kreft, en rhabdoid svulst, et rhabdomysarkom, et sarkom, en hudkreft, en mykvevssarkom, en skvamøs cellekreft, en magekreft, et synovialsarkom, en testikkelkreft, et tymisk karsinom, et tymom, en tyroid metastatisk kreft og en uterin kreft

11. Monospesifikt monoklonalt anti-humant PD-1-bindende antistoff eller sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 7 - 9, hvor nevnte kreft er kolorektal kreft, hepatocellulært karsinom, glioma, nyrekreft, brystkreft, multippelt myelom, blærekreft, nevroblastom, sarkom, non-Hodgkins lymfom, ikke-småcellet lungekreft, ovariekreft, pankreatisk kreft, rektal kreft, akutt myeloid leukemi (AML), kronisk myelogen leukemi (CML), akutt B-lymfoblastisk leukemi (B-ALL), kronisk lymfocytisk leukemi (CLL), hårcelleleukemi (HCL), blastisk plasmacytoid dendrittisk celle neoplasme (BPDCN), non-Hodgkins lymfoma typer (NHL) innbefattende mantelcelleleukemi (MCL) og lite lymfocytisk lymfoma (SLL), Hodgkins lymfoma, systemisk mastocytose eller Burkitts lymfom.
12. Anvendelse av et monospesifikt monoklonalt anti-humant PD-1-bindende molekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 5, eller en sammensetning ifølge krav 6, i en *in vitro*-metode for påvisning av PD-1, hvor nevnte antistoff er påvisbart merket.