



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3365368 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/22 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.10.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.05.17
(86)	European Application Nr.	17716332.6
(86)	European Filing Date	2017.03.10
(87)	The European Application's Publication Date	2018.08.29
(30)	Priority	2016.03.11, US, 201662307353 P 2017.01.06, US, 201762443615 P 2017.01.31, US, 201762452866 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	Scholar Rock, Inc., 301 Binney Street, 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, USA
(72)	Inventor	SCHURPF, Thomas, 18 Cottage Park Avenue, Cambridge, MA 02140, USA CARVEN, Gregory J., 89 Brooks Street, Maynard, MA 01754, USA DATTA, Abhishek, 48 Hemman Street, Boston, MA 02131, USA LONG, Kimberly, 2 Jamaica Place, Boston, MA 02130, USA
(74)	Agent or Attorney	AWA NORWAY AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54)	Title	TGFBETA1-BINDING IMMUNOGLOBULINS AND USE THEREOF
------	-------	---

(56)	References Cited:	WO-A1-00/66631, WO-A2-2014/182676, WO-A2-2006/116002, WO-A1-2016/141245, WO-A1-2015/015003, WO-A1-2013/134365, WO-A1-2011/102483, WO-A1-97/13844, Fehrholz Markus ET AL: "Caffeine and Rolipram Affect Smad Signalling and TGF-[beta]1 Stimulated CTGF and Transgelin Expression in Lung Epithelial Cells", PLoS ONE, vol. 9, no. 5, 14 May 2014 (2014-05-14), page e97357, XP055845953, DOI: 10.1371/journal.pone.0097357 Biolegend: "Ultra-LEAF(TM) Purified anti-mouse/human LAP (TGF-[beta]1) Antibody", , 27 August 2014 (2014-08-27), XP055475631, Retrieved from the Internet: URL:https://www.biolegend.com/en-us/global -elements/pdf-popup/ultra-leaf-purified-an ti- mouse-human-lap-tgf-beta1-antibody-9009 ?filename=Ultra-LEAF%20Purified%20anti-mou sehuman%20LAP%20TGF-beta1%20Antibody.pdf&p dfgen=true [retrieved on 2018-05-16] Xianchi Dong ET AL: "Force interacts with macromolecular structure in activation of TGF-[beta]", Nature, vol. 542, no. 7639, 25 January 2017 (2017-01-25), pages 55-59, XP055749659, London ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/nature21035 Takatoku Oida ET AL: "TGF-[beta] Induces Surface LAP Expression on Murine CD4 T Cells Independent of Foxp3 Induction", PLoS ONE, vol. 5, no. 11, 24 November 2010 (2010-11-24), page e15523, XP055565045, DOI: 10.1371/journal.pone.0015523 John C. Morris ET AL: "Phase I Study of GC1008 (Fresolimumab): A Human Anti-Transforming Growth Factor-Beta (TGF&bgr;) Monoclonal Antibody in Patients with Advanced Malignant Melanoma or Renal Cell Carcinoma", PLoS ONE, vol. 9, no. 3, 11 March 2014 (2014-03-11), page e90353, XP055171683, DOI: 10.1371/journal.pone.0090353
------	----------------------	--

James Voelker ET AL: "Anti-TGF- [beta] 1 Antibody Therapy in Patients with Diabetic Nephropathy", JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY., vol. 28, no. 3, 19 September 2016 (2016-09-19), pages 953-962, XP055503719, US ISSN: 1046-6673, DOI: 10.1681/ASN.2015111230

JOHN C. MORRIS ET AL: "Phase I Study of GC1008 (Fresolimumab): A Human Anti-Transforming Growth Factor-Beta (TGF[beta]) Monoclonal Antibody in Patients with Advanced Malignant Melanoma or Renal Cell Carcinoma", PLOS ONE, vol. 9, no. 3, 11 March 2014 (2014-03-11), page e90353, XP55171683, DOI: 10.1371/journal.pone.0090353

Rui Wang ET AL: "GARP regulates the bioavailability and activation of TGF[beta]", Molecular biology of the cell, 1 March 2012 (2012-03-01), pages 1129-1139, XP55094855, United States DOI: 10.1091/mbc.E11-12-1018 Retrieved from the Internet:
URL:<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3302739&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

CANÈ STEFANIA ET AL: "Conclusions", JOURNAL FOR IMMUNOTHERAPY OF CANCER, vol. 9, no. 2, 1 February 2021 (2021-02-01), page e001798, XP055846204, DOI: 10.1136/jitc-2020-001798

N.N.: "Human LAP (TGF-[beta]1) Antibody", , 1 January 1985 (1985-01-01), XP055383034, Retrieved from the Internet: URL:<https://resources.rndsystems.com/pdfs/datasheets/af-246-na.pdf> [retrieved on 2017-06-20]

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. Antistoff eller antigenbindende fragment av dette som spesifikt binder seg til alle de følgende pro-/latente TGFβ1-kompleksene: et TGFβ-GARP-kompleks, et TGFβ1-LTBP1-kompleks, et TGFβ1-LTBP3-kompleks og et TGFβ1-LRRC33-kompleks, og hemmer frigjøringen av modent TGFβ1 fra kompleksene, til bruk i behandling av kreft eller myelofibrose hos et individ;

der antistoffet eller det antigenbindende fragmentet av dette:

(a) omfatter en variabel tungkjederegion som omfatter en CDRH1, CDRH2 og CDRH3, og en variabel lett kjederegion som omfatter en CDRL1, CDRL2 og CDRL3, der:

CDRH1 omfatter sekvensen SDWIG (SEKV ID NR: 2);

CDRH2 omfatter sekvensen VIYPGDS DTRYSA SFQG (SEKV ID NR: 4);

CDRH3 omfatter sekvensen AAGIAAAGHVTA FDI (SEKV ID NR: 6);

CDRL1 omfatter sekvensen KSSQSVLYSSNNKNYLA (SEKV ID NR: 8);

CDRL2 omfatter sekvensen WASTRES (SEKV ID NR: 10); og

CDRL3 omfatter sekvensen QQYYSTPVT (SEKV ID NR: 12);

(b) omfatter en variabel tungkjederegion som omfatter en CDRH1, CDRH2 og CDRH3, og en variabel lett kjederegion som omfatter en CDRL1, CDRL2 og CDRL3, der:

CDRH1 omfatter sekvensen SYGMH (SEKV ID NR: 1);

CDRH2 omfatter sekvensen VISYDGS NKYYADSVKG (SEKV ID NR: 3);

CDRH3 omfatter sekvensen DIRPYGDYSA AFDI (SEKV ID NR: 5);

CDRL1 omfatter sekvensen TGSSGSIASNYVQ (SEKV ID NR: 7);

CDRL2 omfatter sekvensen EDNQ RPS (SEKV ID NR: 9); og

CDRL3 omfatter sekvensen QSYDSSNHGGV (SEKV ID NR: 11);

eller

(c) konkurrerer eller kryss-konkurrerer med antistoffet definert i del (a) eller (b) om å binde seg til TGFβ1 som har aminosyresekvensen SEKV ID NR: 21;

der antistoffet eller det antigenbindende fragmentet av dette ikke binder TGFβ2 som har aminosyresekvensen SEKV ID NR: 22 eller TGFβ3 som har aminosyresekvensen SEKV ID NR: 23.

2. Antistoff eller antigenbindende fragment til bruk ifølge krav 1, der antistoffet eller det antigenbindende fragmentet fra del (a) omfatter en variabel tungkjederegion som omfatter en sekvens som presentert i SEKV ID NR: 17, og en variabel lett kjederegion som omfatter en sekvens som presentert i SEKV ID NR: 18, eller der antistoffet eller det antigenbindende fragmentet fra del (b) omfatter en variabel tungkjederegion som omfatter en sekvens som presentert i SEKV ID NR: 13, og en variabel lett kjederegion som omfatter en sekvens som presentert i SEKV ID NR: 14.

3. Antistoff eller antigenbindende fragment til bruk ifølge et foregående krav, der kreften er en kreft eller tumor som finnes i kolon, anus, urinblære, gallegang, skjelett, hjerne, bryst, cervix, endetarm, endometrium, spiserør, øye, galleblære, hode og hals, lever, 5 nyre, strupehode, lunge, mediastinum (brystskillevegg), munn, eggstokker, bukspyttkjertel, penis, prostata, hud, tynntarm, mage, ryggmarg, halebein, testikler, skjoldbruskkjertel eller livmor.
4. Antistoff eller antigenbindende fragment til bruk ifølge et foregående krav, der terapien 10 reduserer tumorvekst hos individet.
5. Antistoff eller antigenbindende fragment til bruk ifølge et foregående krav, der terapien reduserer regulatoriske T-cellers undertrykkende aktivitet.
- 15 6. Antistoff eller antigenbindende fragment til bruk ifølge et foregående krav, der antistoffet blir administrert i en terapeutisk effektiv dose på fra ca. 0,1 µg/kg til ca. 30 mg/kg.
- 20 7. Antistoff eller antigenbindende fragment til bruk ifølge et foregående krav, der terapien hemmer eller reduserer vekst av solid tumor.
- 25 8. Antistoff eller antigenbindende fragment til bruk ifølge et foregående krav, der antistoffet eller det antigenbindende fragmentet av dette skal administreres i kombinasjon med et ytterligere middel eller en ytterligere terapi, der eventuelt det ytterligere middelet er en sjekkpunkthemmer.
- 30 9. Antistoff eller antigenbindende fragment til bruk ifølge krav 8, det ytterligere middelet er valgt fra gruppen som består av et anti-PD1-antistoff, en PD-1-antagonist, en PDL1-antagonist eller et PD-L1- eller PDL2-fusjonsprotein, en CTLA4-antagonist, en GITR-agonist, et anti-ICOS-antistoff, et anti-ICOSL-antistoff, et anti-B7H3-antistoff, et anti-B7H4-antistoff, et anti-TIM3-antistoff, et anti-LAG3-antistoff, et anti-OX40-antistoff, et anti-CD27-antistoff, et anti-CD70-antistoff, et anti-CD47-antistoff, et anti-41BB-antistoff, et onkolytisk virus og en PARP-hemmer.