



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3433273 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.03.28
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.12.29
(86)	European Application Nr.	17713672.8
(86)	European Filing Date	2017.03.27
(87)	The European Application's Publication Date	2019.01.30
(30)	Priority	2016.03.25, EP, 16305350
(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	Biomunex Pharmaceuticals, 113 rue de la Tour, 75116 Paris, Frankrike
(72)	Inventor	ZHUKOVSKY, Eugene, 5 Avenue Fremiet, 75016 Paris, Frankrike LEGER, Olivier, 603 Route des Luches, 74800 Saint Sixt, Frankrike MORSE, Richard J., 5 Avenue Fremiet, 75016 Paris, Frankrike
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	BINDING MOLECULES TO CD38 AND PD-L1
(56)	References Cited:	Anonymous: "Paper: Tuning T Cell Affinity Improves Efficacy and Safety of Anti-CD38 àAnti-CD3 Bispecific Antibodies in Monkeys - a Potential Therapy for Multiple Myeloma", , 5 December 2015 (2015-12-05), XP055377940, Retrieved from the Internet: URL: https://ash.confex.com/ash/2015/webpro gramscheduler/Paper78382.html [retrieved on 2017-06-01] Genmab: "Genmab Announces Studies of Daratumumab in Combination with Atezolizumab in a Solid Tumor and Multiple Myeloma Company Announcement", , 21 March 2016 (2016-03-21), XP055377957, Retrieved from the Internet: URL: https://www.clinicalleader.com/doc/gen mab-announces-studies-of-daratumumab-in-co mbination-with-atezolizumab-0001 [retrieved on 2017- 06-01]

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 bispesifikt molekyl som omfatter minst ett anti-CD38-domene og minst ett anti-PD-L1-domene, som er i stand til samtidig å binde seg til henholdsvis CD38- og PD-L1-antigener, hvilket bispesifikt molekyl er et full-lengde antistoff som omfatter to tunge kjeder og fire lette kjeder,

hvor i hver tungkjede omfatter

- a. en Fc-region som omfatter Hinge-CH2-CH3-domener,
- b. hvilken Fc-region er koblet til Fab tungkjede (CH1-VH) av antistoff 1 (Ab1),
- c. som igjen er koblet til den tunge Fab-kjeden (CH1-VH) til antistoff 2 (Ab2), ved en hengsel-avledet polypeptidlinkersekvens, hvori polypeptidlinkersekvensen kobler N-terminalen til nevnte Fab tungkjede VH-domene til Ab1 med C-terminalen til CH1-domenet til Ab2,

og de fire lette kjedene omfatter Fab lette kjeder (CL-VL) av Ab1 og Fab lette kjeder (CL-VL) av Ab2 assosiert med deres beslektede tungkjededomener; Ab1 og Ab2 er forskjellige og valgt fra gruppen som består av anti-CD38-antistoffer og anti-PD-L1-antistoffer.

2. Bispesifikt molekyl ifølge krav 1, hvori Ab1 er et anti-CD38-antistoff, og Ab2 er et anti-PD-L1-antistoff.

3. Bispesifikt molekyl ifølge krav 1, hvori Ab1 er et anti-PD-L1-antistoff, og Ab2 er et anti-CD38-antistoff.

4. Bispesifikt molekyl ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori anti-CD38-antistoffet er valgt fra gruppen bestående av daratumumab, isatuximab og MOR-202.

5. Bispesifikt molekyl ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori anti-PD-L1-antistoffet er valgt fra gruppen bestående av atezolizumab, durvalumab, avelumab og MDX-1105.

6. Bispesifikk molekyl ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori CH1- og CL-domenene til Ab1 har en sekvens som er forskjellig fra CH1- og CL-domenene til Ab2.

7. Bispesifikt molekyl ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori Fab CH1-domenet til ett av Ab1 eller Ab2 er et mutert domene som stammer fra CH1-domenet til et immunglobulin ved substitusjon av treoninresten i posisjon 192 av CH1-domenet med et asparaginsyre og kognat CL-domenet er et mutert domene som stammer fra CL-domenet til et immunglobulin ved substitusjon av asparaginresten i posisjon 137 i nevnte CL-domene med en lysinrest og substitusjon av serinresten i posisjon 114 av CL-domenet med en alaninrest, og/eller hvor Fab CH1-domenet til det ene eller det andre av Ab1 eller Ab2 er et mutert domene som stammer fra CH1-domenet til et immunglobulin ved substitusjon av leucinresten i posisjon 124 av CH1-domenet med et glutamin og substitusjon av serinresten i posisjon 188 av CH1-domenet med en valinrest, og kognat CL-domenet er et mutert domene som stammer fra CL-domenet til et immunglobulin ved substitusjon av valinresten i posisjon 133 av CL-domenet med en treoninrest og substitusjon av serinresten i posisjon 176 av CL-domenet med en valinrest.

8. Bispesifikt molekyl ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7, som omfatter, fortrinnsvis består av a) to tungkjeder, hver omfattende, fortrinnsvis bestående av, SEKV ID NR:10 og b) fire lette kjeder, to omfattende, fortrinnsvis bestående av, SEKV. ID NR:

11 de to andre omfatter, fortrinnsvis bestående av, SEKV ID NR: 12.

9. Fremgangsmåte for fremstilling av det bispesifikke molekylet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, nevnte fremgangsmåte omfatter følgende trinn:

- a. Dyrking i passende medium og dyrkingsbetingelser en vertscelle som uttrykker en antistoff-tungkjede som definert i hvilket som helst av kravene 1 til 8, og en lett antistoffkjede som definert i hvilket som helst av kravene 1 til 8, og
- b. gjenvinning av de produserte antistoffene fra dyrkingsmediet eller fra de dyrkede cellene.

10. Bispesifikt molekyl ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, for anvendelse som et medikament.

11. Bispesifikt molekyl ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, for anvendelse ved behandling av en kreft, fortrinnsvis et multippelt myelom, lymfom eller leukemi.