



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3456346 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	2021.10.25
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.07.07
(86)	European Application Nr.	18199685.1
(86)	European Filing Date	2016.07.28
(87)	The European Application's Publication Date	2019.03.20
(30)	Priority	2015.07.30, US, 201562198867 P 2015.11.13, US, 201562255140 P 2015.10.09, US, 201562239559 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 AND LAG-3 BINDING MOLECULES AND METHODS OF USE THEREOF
(56)	References Cited:	EP-A1- 2 839 842, WO-A2-2014/194302, WO-A1-2010/080538, WO-A2-2014/179664, US-A1- 2014 093 511, WO-A1-2015/048312, J. MATSUZAKI ET AL: "Tumor-infiltrating NY-ESO-1-specific CD8+ T cells are negatively regulated by LAG-3 and PD-1 in human ovarian cancer", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, vol. 107, no. 17, 27 April 2010 (2010-04-27), pages 7875-7880, XP055147797, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.1003345107 WEIQING JING ET AL: "Combined immune checkpoint protein blockade and low dose whole body irradiation as immunotherapy for myeloma", JOURNAL FOR IMMUNOTHERAPY OF CANCER, BIOMED CENTRAL LTD, LONDON, UK, vol. 3, no. 1, 20 January 2015 (2015-01-20), page 2, XP021210655, ISSN: 2051-1426, DOI: 10.1186/S40425-014-0043-Z

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. Multispesifikt anti-humant PD-1-bindende molekyl 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. Multispesifikt anti-humant PD-1-bindende molekyl ifølge krav 1, hvor nevnte molekyl er et bispesifikt bindende molekyl som er i stand til samtidig å binde til
10 human PD-1 og til en andre epitop.
3. Multispesifikt anti-humant PD-1-bindende molekyl ifølge krav 2, hvor nevnte andre epitop er en epitop av et molekyl involvert i regulering av et immun sjekkpunkt som er til stede på overflaten av en immuncelle, hvor nevnte andre
15 epitop er en epitop av B7-H3, B7-H4, BTLA, CD40, CD40L, CD47, CD70, CD80, CD86, CD94, CD137, CD137L, CD226, CTLA-4, Galectin-9, GITR, GITRL, HHLA2, ICOS, ICOSL, KIR, LAG-3, LIGHT, MHC klasse I eller II, NKG2a, NKG2d, OX40, OX40L, PD1H, PD-1, PD-L1, PD-L2, PVR, SIRPa, TCR, TIGIT, TIM-3 eller VISTA.
- 20 4. Multispesifikt anti-humant PD-1-bindende molekyl ifølge krav 3, hvor nevnte andre epitop er en epitop av LAG-3.
5. Multispesifikt anti-humant PD-1-bindende molekyl ifølge krav 4, hvor nevnte LAG-3 epitop-bindende sete omfatter:
25 (A) (1) CDR_H1 domene, CDR_H2 domene og CDR_H3 domene av den variable tungkjede av LAG-3 mAb 1 og omfatter henholdsvis aminosyresekvensene: SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43 og SEQ ID NO: 44 og
(2) CDR_L1 domenet, CDR_L2 domenet og CDR_L3 domenet av den variable lettkjeden av LAG-3 mAb 1 og omfatter henholdsvis aminosyresekvensene: SEQ ID
30 NO: 46, SEQ ID NO: 47 og SEQ ID NO: 48; eller
(B) (1) CDR_H1 domenet, CDR_H2 domenet og CDR_H3 domenet av den variable tungkjede av hLAG-3 mAb 1 VH1 og omfatter henholdsvis aminosyresekvensene: SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43 og SEQ ID NO: 44 og
(2) CDR_L1 domenet, CDR_L2 domenet og CDR_L3 domenet av den variable
35 lettkjeden av LAG-3 mAb 1 VL4 og omfatter henholdsvis aminosyresekvensene: SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 47 og SEQ ID NO: 48; eller
(C) (1) CDR_H1 domenet, CDR_H2 domenet og CDR_H3 domenet av den variable

tungkjede av LAG-3 mAb 6 og omfatter henholdsvis aminosyresekvensene: SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58 og SEQ ID NO: 59 og

(2) CDR_L1 domenet, CDR_L2 domenet og CDR_L3 domenet av den variable lettkjeden av LAG-3 mAb 6 og omfatter henholdsvis aminosyresekvensene: SEQ

5 IDN O: 61, SEQ ID NO: 62 og SEQ ID NO: 63; eller

(D) (1) CDR_H1 domenet, CDR_H2 domenet og CDR_H3 domenet av den variable tungkjeden av hLAG-3 MaB 6 VH1 og omfatter henholdsvis aminosyresekvensene: SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58 og SEQ ID NO: 59 og

(2) CDR_L1 domenet, CDR_L2 domenet og CDR_L3 domenet av den variable
10 lettkjede av LAG-3 mAb 6 og omfatter henholdsvis aminosyresekvensene: SEQ ID NO: 298, SEQ ID NO: 62 og SEQ ID NO: 63.

6. Multispesifikt anti-humant PD-1-bindende molekyl ifølge krav 5, hvor nevnte LAG-3 epitop-bindende sete omfatter:

(1) CDR_H1 domenet, CDR_H2 domenet og CDR_H3 domenet av den variable
15 tungkjede av hLAG-3 mAb 6 VH1 og omfatter henholdsvis aminosyresekvensene: SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58 og SEQ ID NO: 59 og

(2) CDR_L1 domenet, CDR_L2 domenet og CDR_L3 domenet av den variable
lettkjeden av hLAG-3 mAb 6 VL1/VL2 og omfatter henholdsvis
aminosyresekvensene: SEQ ID NO: 298, SEQ ID NO: 62 og SEQ ID NO: 63.

20

7. Multispesifikt anti-humant PD-1-bindende molekyl ifølge krav 6, hvor nevnte LAG-3 epitop-bindende sete omfatter:

(1) den variable tungkjeden av hLAG-3 mAb 6 VH1 (SEQ ID NO: 294) og

(2) den variable lettkjeden av hLAG-3 mAb 6 VL1 (SEQ ID NO: 296).

25

8. Multispesifikt ant-humant PD-1-bindende molekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 7, hvor nevnte molekyl er:

(A) et diastoff, hvor nevnte diastoff er et kovalent bundet kompleks som omfatter to, tre, fire eller fem polypeptidkjeder eller

30 (B) et trivalent bindende molekyl hvor nevnte trivalent bindende molekyl er et kovalent bundet kompleks som omfatter tre, fire eller fem polypeptidkjeder eller

(C) et bispesifikt antistoff.

9. Multispesifikt anti-humant PD-1-bindende molekyl ifølge krav 8, hvor nevnte
35 molekyl er et diastoff og omfatter et albumin-bindende domene (ABD).

10. Multispesifikt anti-humant PD-1-bindende molekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 9, hvor nevnte molekyl omfatter en Fc-region og hvor:

- (a) nevnte Fc-region er av IgG1, IgG2, IgG3 eller IgG4 isotype;
 - (b) nevnte molekyll omfatter ytterligere et hengselsdomene;
 - (c) nevnte Fc-region er et IgG4 Fc-domene og nevnte antistoff omfatter ytterligere et IgG4 hengselsdomene som omfatter en stabiliserende mutasjon eller
 - 5 (d) nevnte Fc-region omfatter en eller flere aminosyremodifikasjoner som reduserer affiniteten av variant Fc-regionen for en FcγR og/eller
 - (e) nevnte Fc-region omfatter en eller flere aminosyremodifikasjoner som øker serum halveringstiden av den varierte Fc-region.
- 10 11. Multispesifikt anti-humant PD-1-bindende molekyll ifølge krav 10, hvor:
- (A) nevnte ene eller flere modifikasjoner som reduserer affiniteten av den varierte Fc-region for en FcγR og nevnte modifikasjoner omfatter substitusjonen av L234A; L235A eller L234A og L235A, hvor nevnte nummerering er den av EU indeksen som i Kabat og
 - 15 (B) nevnte ene eller flere modifikasjoner som øker serum halveringstiden av den varierte Fc-region og nevnte modifikasjoner som øker halveringstiden 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 ZEU-indeksen som i Kabat.
- 20 12. Multispesifikt anti-humant PD-1-bindende molekyll ifølge et hvilket som helst av kravene 8, 10 eller 11, hvor nevnte molekyll er et diastoff omfattende:
- (a) SEQ ID NO: 267, hvor X₁ er Ala; X₂ er Tyr; X₃ er Thr; X₄ er Glu og SEQ ID NO: 268 eller
 - 25 (b) SEQ ID NO: 627, hvor X₁ er Gly; X₂ er Tyr; X₃ er Thr; X₄ er Glu og SEQ ID NO: 268 eller
 - (c) SEQ ID NO: 267, hvor X₁ er Gly; X₂ er Met; X₃ er Ser; X₄ er Thr og SEQ ID NO: 268 eller
 - (d) SEQ ID NO: 269 og 270 eller
 - 30 (e) SEQ ID NO: 271 og 272 eller*
 - (f) SEQ ID NO: 273, 274, 275 og 276 eller
 - (g) SEQ ID NO: 277, 278 og 280 eller
 - (h) SEQ ID NO: 281, 282 og 283 eller
 - (i) SEQ ID NO: 290 og 291 eller
 - 35 (j) SEQ ID NO: 292 og 293.
13. Multispesifikt anti-humant PD-1-bindende molekyll ifølge krav 12, hvor nevnte molekyll er et diastoff omfattende SEQ ID NO: 290 og 291.

14. Sammensetning omfattende:

(A) det multispesifikke anti-humane PD-1-bindende molekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 13 og

5 (B) et farmasøytisk akseptabelt bæremiddel.

15. 15. Multispesifikt anti-humant PD-1-bindende molekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 13 eller sammensetning ifølge krav 14 for anvendelse i:

10 (A) en fremgangsmåte for stimulering av en T-celle-mediert immunrespons hos et individ som har behov for dette eller

(B) behandling av en sykdom eller tilstand assosiert med et undertrykket immunsystem.

16. Multispesifikt anti-humant PD-1-bindende molekyl eller sammensetning
15 ifølge krav 15 for anvendelse ifølge krav 15, hvor sykdommen eller tilstanden er kreft eller en infeksjon, eventuelt hvor nevnte kreft 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
20 chondrosarkom, et chordoma, et kromofobt nyrecellekarsinom, et klarcellekarsinom, en tarmkreft, en kolorektalkreft, et kutant godartet fibrøst histiocyttoma, 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
25 kreft, en svangerskaps trofoblastisk sykdom, en sædcelletumo, 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
30 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 posterioøst uveal melanom, en sjelden hematologisk sykdom, en metastatisk kreft, en rhabdoid svulst, et
35 rhabdomysarkom, et sarkom, en hudkreft, en mykvevssarkom, en skvamøscellekreft, en magekreft, et synovialsarkom, en testikkelkreft, et tymisk karsinom, et tymom, en tyroid metastatisk kreft og en uterin kreft, eventuelt 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
5 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.

17. Multispesifikt anti-humant PD-1-bindende molekyl ifølge et hvilket som helst
10 av kravene 1 – 13, hvor nevnte molekyl er for anvendelse i en in vitro metode for påvisning av PD-1 og hvor nevnte molekyl er nevnte antistoff er påvisbart merket.

18. Anvendelse av multispesifikt anti-humant PD-1-bindende molekyl ifølge et hvilket som helst av kravene ved in vitro påvisning av PD-1, hvor nevnte molekyl
15 eller nevnte antistoff er påvisbart merket.