



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3459597 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.12.05
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.08.31
(86)	European Application Nr.	17798775.7
(86)	European Filing Date	2017.05.19
(87)	The European Application's Publication Date	2019.03.27
(30)	Priority	2016.05.19, CN, 201610332590
(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	Suzhou Alphamab Co., Ltd, Building C23 BioBay Xinghu Street No. 218 Suzhou, Jiangsu 215125, Kina Zhang, Xitian, 666-2 Dapu Road Room 2001 Huangpu District, Shanghai 200023, Kina Zhang, Xin, Building 6, Room 1701, No.800 Dongan Road, Xuhui District, Shanghai 200032, Kina
(72)	Inventor	XU, Ting, Building C23 BioBay Xinghu Street No.218, Suzhou Jiangsu 215125, Kina WANG, Xiaoxiao, Building C23 BioBay Xinghu Street No.218, Suzhou Jiangsu 215125, Kina LI, Jie, Building C23 BioBay Xinghu Street No.218, Suzhou Jiangsu 215125, Kina WU, Haiyan, Building C23 BioBay Xinghu Street No.218, Suzhou Jiangsu 215125, Kina GAO, Li, Building C23 BioBay Xinghu Street No.218, Suzhou Jiangsu 215125, Kina CHU, Qian, Building C23 BioBay Xinghu Street No.218, Suzhou Jiangsu 215125, Kina BAI, Yu, Building C23 BioBay Xinghu Street No.218, Suzhou Jiangsu 215125, Kina
(74)	Agent or Attorney	KIPA AB, Box 1065, 25110 HELSINGBORG, Sverige

(54)	Title	SINGLE DOMAIN ANTIBODY FOR CTLA4 AND DERIVED PROTEIN THEREOF
------	-------	---

(56)	References Cited:	CN-A- 103 833 851, CN-A- 106 220 732, WO-A1-2016/015675, WO-A2-01/14424, WO-A2-2010/014784, CN-A- 101 074 264, CN-A- 101 268 101, CN-A- 103 842 383 CN-A- 106 046 164, CN-A- 106 046 165, CN-A- 106 188 297 ROSSOTTI MARTÍN ET AL: "Streamlined method for parallel identification of single domain antibodies to membrane receptors on whole cells", BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA (BBA) - GENERAL SUBJECTS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 1850, no. 7, 26 March 2015 (2015- 03-26), pages 1397-1404, XP029233542, ISSN: 0304-4165, DOI: 10.1016/J.BBAGEN.2015.03.009
------	----------------------	---

INGRAM J.R. ET AL.: "Anti-CTLA-4 therapy requires an Fc domain for efficacy", PROC. NATL. ACAD. SCI. USA, vol. 115, no. 15, 10 April 2018 (2018-04-10), pages 3912-3917, XP002796243,

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. CTLA4-bindende protein, som spesifikt kan binde seg til CTLA4 og omfatter minst ett enkelt variabelt immunglobulindomene, som omfatter CDR1 angitt i SEQ ID NO:25, CDR2 angitt i SEQ ID NO:26, CDR3 angitt i SEQ ID NO:27;

5 fortrinnsvis hvori
 det enkle variable immunglobulindomenet er et VHH, mer foretrukket et humanisert VHH.
2. Det CTLA4-bindende proteinet ifølge krav 1, hvori VHH omfatter
 - a) aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 84;
 - 10 b) en aminosyresekvens som har minst 80 %, fortrinnsvis minst 90 %, mer foretrukket minst 95 %, enda mer foretrukket minst 99 % sekvensidentitet med SEQ ID NO:84; eller
 - c) en aminosyresekvens ifølge et hvilket som helst av SEQ ID NO: 106–109.
3. Det CTLA4-bindende proteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–2, som
15 omfatter to av de enkle variable immunglobulindomenene.
4. Det CTLA4-bindende proteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, som også omfatter
 - a) en immunglobulin-Fc-region;
 - b) en Fc-region av humant immunglobulin, fortrinnsvis en Fc-region av humant
20 IgG1; eller
 - c) en immunglobulin-Fc-region som har en aminosyresekvens angitt i SEQ ID NO:132.
5. CTLA4-bindende proteinet ifølge krav 4, som omfatter en aminosyresekvens valgt fra SEQ ID NO: 114, 123–126 og 128.
- 25 6. Det CTLA4-bindende proteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–5, som har minst én av de følgende funksjonene:
 - (a) å binde til humant CTLA4 med en KD på mindre enn 1×10^{-7} M, fortrinnsvis mindre enn 1×10^{-8} M, mer foretrukket mindre enn 1×10^{-9} M, mer foretrukket mindre enn 1×10^{-10} M;
 - 30 (b) å blokkere interaksjonen av CTLA4 med CD80 og/eller CD86;

- (c) å øke aktivering av PBMC-er og/eller T-celler;
- (d) å inhibere tumorvekst.

7. Nukleinsyremolekyl som koder for det CTLA4-bindende proteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6.
- 5 8. Ekspresjonsvektor, som omfatter nukleinsyremolekylet ifølge krav 7 operativt koblet til et ekspresjonsreguleringsselement.
9. Rekombinant celle, som omfatter nukleinsyremolekylet ifølge krav 7 eller er transformert med ekspresjonsvektoren ifølge krav 8, og er i stand til å uttrykke det CTLA4-bindende proteinet.
- 10 10. Fremgangsmåte for å fremstille det CTLA4-bindende proteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6, som omfatter:
 - a) å dyrke den rekombinante cellen ifølge krav 9 under forhold som tillater ekspresjon av det CTLA4-bindende proteinet;
 - b) å gjenvinne det CTLA4-bindende proteinet uttrykt av vertscellen fra kulturen i
 - 15 trinn a); og
 - c) eventuelt ytterligere å rense og/eller modifisere det CTLA4-bindende proteinet oppnådd fra trinn b).
11. Farmasøytisk sammensetning omfattende det CTLA4-bindende proteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6, og en farmasøytisk akseptabel bærer.
- 20 12. Det CTLA4-bindende proteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6 eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 11, for anvendelse i en fremgangsmåte for å forebygge og/eller behandle kreft hos et individ, fremgangsmåten omfatter
 - a) å administrere en effektiv mengde av det CTLA4-bindende proteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6 eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge
 - 25 krav 11 til individet,
 - b) eventuelt å administrere til individet et ytterligere anti-tumor-terapeutisk middel, fortrinnsvis kjemoterapi, stråleterapi, antistoffterapimålrettende tumorspesifikt antigen, annen tumorimmunterapi eller tumormålrettende småmolekyllegemidler, mer foretrukket antistoffterapi ved anvendelse av anti-EGFR-antistoff, anti-EGFR-

varierende antistoff, anti-VEGFA-antistoff, anti-HER2-antistoff eller anti-CMET-antistoff eller kombinasjoner derav,

fortrinnsvis er kreften valgt fra gruppen som består av lungekreft, eggstokkreft, tykktarmskreft, endetarmskreft, melanom, nyrekreft, blærekreft, brystkreft, leverkreft, lymfom, hematologisk malignitet, hode- og halskreft, gliom, magekreft, nasofaryngeal kreft, strupehodekreft, livmorhalskreft, corpus karsinom, osteosarkom.

13. Det CTLA4-bindende proteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6 eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 11, for anvendelse i en fremgangsmåte for å forebygge og/eller behandle infeksjonssykdom hos et individ, omfattende administrering av en effektiv mengde av det CTLA4-bindende proteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6 eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 11 til individet, fortrinnsvis er infeksjonssykdommen forårsaket av et patogen valgt fra gruppen som består av HIV, hepatittvirus, influensavirus, herpesvirus, Giardia, plasmodium, Leishmania, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa.