



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3645570 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.07.05
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.02.17
(86)	European Application Nr.	19714654.1
(86)	European Filing Date	2019.03.29
(87)	The European Application's Publication Date	2020.05.06
(30)	Priority	2018.09.07, GB, 201814562 2018.11.05, US, 201816180949 2018.03.29, WO, PCT/EP18/058258
(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	Hummingbird Bioscience Holdings Pte. Ltd., 1 Research Link, No. 05-37, Singapore 117604, Singapore
(72)	Inventor	BOYD-KIRKUP, Jerome Douglas, c/o Hummingbird Bioscience Holdings Pte. Ltd.1 Research Link, 05-37, Singapore 117604, Singapore INGRAM, Piers, c/o Hummingbird Bioscience Holdings Pte. Ltd. Research Link, 05-37, Singapore 117604, Singapore THAKKAR, Dipti, c/o Hummingbird Bioscience Holdings Pte. Ltd.1 Research Link, 05-37, Singapore 117604, Singapore WU, Zhihao, c/o Hummingbird Bioscience Holdings Pte. Ltd.1 Research Link, 05- 37, Singapore 117604, Singapore PASZKIEWICZ, Konrad, c/o Hummingbird Bioscience Holdings Pte. Ltd.1 Research Link, 05-37, Singapore 117604, Singapore SANCENON, Vicente, c/o Hummingbird Bioscience Holdings Pte. Ltd.1 Research Link, 05-37, Singapore 117604, Singapore GUAN, Siyu, c/o Hummingbird Bioscience Holdings Pte. Ltd.1 Research Link, 05- 37, Singapore 117604, Singapore
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **VISTA ANTIGEN-BINDING MOLECULES**

(56) References
Cited: WO-A2-2015/097536
WO-A1-2014/039983

WO-A1-2017/137830

JEROME BOYD-KIRKUP ET AL: "HMBD-002-V4: A novel anti-VISTA antibody that uniquely binds murine and human VISTA and potentially inhibits tumor growth by remodeling the immunosuppressive tumor microenvironment", JOURNAL FOR IMMUNOTHERAPY OF CANCER, vol. 6, no. Suppl. 1, 6 November 2018 (2018-11-06), pages 248-249, XP055586880, LE MERCIER I ET AL: "VISTA regulates the development of protective antitumor immunity", CANCER RES., vol. 74, no. 7, 1 January 2014 (2014-01-01), pages 1933-1944, XP002775903, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1506

KATHY A. GREEN ET AL: "Selective Involvement of the Checkpoint Regulator VISTA in Suppression of B-Cell, but Not T-Cell, Responsiveness by Monocytic Myeloid-Derived Suppressor Cells from Mice Infected with an Immunodeficiency-Causing Retrovirus", JOURNAL OF VIROLOGY., vol. 89, no. 18, 8 July 2015 (2015-07-08), pages 9693-9698, XP055586768, US ISSN: 0022-538X, DOI: 10.1128/JVI.00888-15

INGRAM PIERS J ET AL: "HMBD002, a novel neutralizing antibody targeting a specific epitope on the co-inhibitory immune checkpoint receptor VISTA, displays potent anti-tumor effects in pre-clinical models", CANCER RESEARCH, vol. 77, no. Suppl. 13, July 2017 (2017-07), page 587, XP009512999, & ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-ASSOCIATION-FOR-CANCER-RESEARCH (AACR); WASHINGTON, DC, USA; APRIL 01 -05, 2017

JENSEN S M ET AL: "Anti-VISTA antibody enhances the anti-tumor immune response in mice with mammary tumors", EUROPEAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 46, no. Suppl. 1, Sp. Iss. SI, August 2016 (2016-08), page 109, XP055488156, INTERNATIONAL CONGRESS OF IMMUNOLOGY (ICI); MELBOURNE, AUSTRALIA; AUGUST 21 -26, 2016

LI WANG ET AL: "VISTA, a novel mouse Ig superfamily ligand that negatively regulates T cell responses", THE JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, vol. 208, no. 3, 7 March 2011 (2011-03-07), pages 577-592, XP055387118, US ISSN: 0022-1007, DOI: 10.1084/jem.20100619

BOYD-KIRKUP J D ET AL: "Integrative immune profiling of syngeneic tumor models provides predictive immune signatures for treatment response with HMBD002, a novel anti- VISTA neutralizing antibody", CANCER RESEARCH 20180701 AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH INC. NLD, vol. 78, no. 13, Supplement 1, 14 April 2018 (2018-04-14), XP009512998, ISSN: 1538-7445

PILONES K A ET AL: "Anti-VISTA Antibody Increases Tumor-Specific T Cells and Prolongs Survival of Metastatic Carcinoma-Bearing Mice Treated With Radiation Therapy, Cytosine, and PD-1 Blockade", INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION: ONCOLOGY BIOLOGY PHYSICS, vol. 99, no. 2, 1 October 2017 (2017-10-01), XP085191998, ISSN: 0360-3016, DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.06.301

ELIZABETH C. NOWAK ET AL: "Immunoregulatory functions of VISTA", IMMUNOLOGICAL REVIEWS., vol. 276, no. 1, 1 March 2017 (2017-03-01), pages 66-79, XP055488126, US ISSN: 0105-2896, DOI: 10.1111/imr.12525

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/>

EP3645570

1

Patentkrav

5 **1.** Isolert antigenbindende molekyl som er i stand til å binde til human V-type-immunoglobulindomene-inneholdende suppressor av T-celleaktivering (VISTA) og å inhibere VISTA-mediert signalering, hvori det antigenbindende molekylet omfatter:

(i) en variabel region i tungkjeden (VH) som inkorporerer følgende CDR-er:

HC-CDR1 som har aminosyresekvensen med SEQ ID NO:290

HC-CDR2 som har aminosyresekvensen med SEQ ID NO:291

10 HC-CDR3 som har aminosyresekvensen med SEQ ID NO:278; og

(ii) en variabel region i lettkjeden (VL) som inkorporerer følgende CDR-er:

LC-CDR1 som har aminosyresekvensen med SEQ ID NO:41

LC-CDR2 som har aminosyresekvensen med SEQ ID NO:295

LC-CDR3 som har aminosyresekvensen med SEQ ID NO:43.

15

2. Det antigenbindende molekylet ifølge krav 1, hvori det antigenbindende molekylet omfatter:

en VH-region omfattende en aminosyresekvens med minst 70 % sekvensidentitet med aminosyresekvensen med SEQ ID NO:289; og

20

en VL-region omfattende en aminosyresekvens med minst 70 % sekvensidentitet med aminosyresekvensen med SEQ ID NO:297.

3. Det antigenbindende molekylet ifølge krav 1 eller krav 2, hvori det antigenbindende molekylet omfatter:

25

en VH-region som inkorporerer følgende strukturregion (FR-er):

HC-FR1 som har aminosyresekvensen med SEQ ID NO:63

HC-FR2 som har aminosyresekvensen med SEQ ID NO:292

HC-FR3 som har aminosyresekvensen med SEQ ID NO:293

HC-FR4 som har aminosyresekvensen med SEQ ID NO:281.

30

4. Det antigenbindende molekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori det antigenbindende molekylet omfatter:

en VL-region som inkorporerer følgende strukturregioner (FR-er):

LC-FR1 som har aminosyresekvensen med SEQ ID NO:288

EP3645570

2

LC-FR2 som har aminosyresekvensen med SEQ ID NO:298

LC-FR3 som har aminosyresekvensen med SEQ ID NO:284

LC-FR4 som har aminosyresekvensen med SEQ ID NO:47.

- 5 **5.** Det antigenbindende molekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori det antigenbindende molekylet omfatter den konstante sekvensen i tungkjeden med IgG4.
- 10 **6.** Det antigenbindende molekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori det antigenbindende molekylet omfatter den konstante sekvensen i lettkjeden med SEQ ID NO:211.
- 15 **7.** Isolert nukleinsyre eller en flerhet isolerte nukleinsyrer som koder for et antigenbindende molekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6.
- 8.** Ekspresjonsvektor, eller en flerhet ekspresjonsvektorer, omfattende en nukleinsyre eller en flerhet nukleinsyrer ifølge krav 7.
- 20 **9.** Celle omfattende et antigenbindende molekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, en nukleinsyre eller en flerhet nukleinsyrer ifølge krav 7 eller en ekspresjonsvektor eller en flerhet ekspresjonsvektorer ifølge krav 8.
- 25 **10.** In vitro-fremgangsmåte omfattende å dyrke en celle omfattende en nukleinsyre eller en flerhet nukleinsyrer ifølge krav 7 eller en ekspresjonsvektor eller en flerhet ekspresjonsvektorer ifølge krav 8, under betingelser som er egnet for ekspresjon av det antigenbindende molekylet fra nukleinsyren(e) eller ekspresjonsvektoren(e).
- 30 **11.** Antigenbindende molekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, en nukleinsyre eller en flerhet nukleinsyrer ifølge krav 7, en ekspresjonsvektor eller en flerhet ekspresjonsvektorer ifølge krav 8 eller en celle ifølge krav 9, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller forebygging av en kreft eller en infeksjons sykdom.

12. Det antigenbindende molekylet, nukleinsyren eller flerheten av nukleinsyrer, ekspresjonsvektoren eller flerheten av ekspresjonsvektorer eller cellen for anvendelse ifølge krav 11, hvori kreften er valgt fra: en kreft omfattende celler som uttrykker VISTA, en kreft omfattende infiltrasjon av celler som uttrykker VISTA, en kreft omfattende kreftceller som uttrykker VISTA, en hematologisk kreft, leukemi, akutt myeloid leukemi, lymfom, B-cellelymfom, T-cellelymfom, multippelt myelom, mesoteliom, en fast tumor, lungekreft, ikke-småcellet lungekarsinom, gastrisk kreft, gastrisk karsinom, kolorektal kreft, kolorektalt karsinom, kolorektalt adenokarsinom, uterinkreft, endometrialt karsinom i livmorlegemet, brystkreft, trippelt negativt invasivt brystkarsinom, leverkreft, hepatocellulært karsinom, kreft i bukspyttkjertelen, pankreatisk duktalt adenokarsinom, skjoldbruskkreft, tymom, hudkreft, melanom, kutan melanom, nyrekreft, nyrecellekarsinom, papillært nyrecellekarsinom, kreft i hode og hals, skamøst cellekarsinom i hode og hals (SCCHN), eggstokkreft, eggstokkarsinom, eggstokkserøst cystadenokarsinom, prostatakreft og/eller prostataadenokarsinom.

13. Det antigenbindende molekylet, nukleinsyren eller flerheten av nukleinsyrer, ekspresjonsvektoren eller flerheten av ekspresjonsvektorer eller cellen for anvendelse ifølge krav 11 eller krav 12, hvori fremgangsmåten i tillegg omfatter administrering av et middel som er i stand til å inhibere signalering mediert av en immunkontrollpunktsinhibitor annen enn VISTA, eventuelt hvori immunkontrollpunktsinhibitoren annen enn VISTA er valgt fra PD-1, CTLA-4, LAG-3, TIM-3, TIGIT eller BTLA.

14. Fremgangsmåte for å detektere VISTA i en prøve, omfattende å bringe en prøve som inneholder eller som mistenkes å inneholde VISTA, i kontakt med et antigenbindende molekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6 *in vitro*, og å detektere dannelsen av et kompleks av det antigenbindende molekylet med VISTA.