



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3795592 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

A61P 37/04 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.10.21
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.07.24
(86)	European Application Nr.	20192145.9
(86)	European Filing Date	2013.07.02
(87)	The European Application's Publication Date	2021.03.24
(30)	Priority	2012.07.02, US, 201261667058 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
(62)	Divided application	EP3275899, 2013.07.02
(73)	Proprietor	Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543, USA
(72)	Inventor	LONBERG, Nils, c/o Bristol-Myers Squibb Company 700 Bay Road, Redwood City, CA 94063, USA SRINIVASAN, Mohan, c/o Bristol-Myers Squibb Company 700 Bay Road, Redwood City, CA 94063, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	OPTIMIZATION OF ANTIBODIES THAT BIND LYMPHOCYTE ACTIVATION GENE-3 (LAG-3), AND USES THEREOF
(56)	References Cited:	WO-A2-2010/019570, WO-A1-2012/054438 TSAI P K ET AL: "ORIGIN OF THE ISOELECTRIC HETEROGENEITY OF MONOCLONAL IMMUNOGLOBULIN H1B4", PHARMACEUTICAL RESEARCH, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, NEW YORK, NY, US, vol. 10, no. 11, 1 November 1993 (1993-11-01), pages 1580 - 1586, XP009020338, ISSN: 0724-8741, DOI: 10.1023/A:1018912417607 CHELIUS DIRK ET AL: "Identification and characterization of deamidation sites in the conserved regions of human immunoglobulin gamma antibodies", ANALYTICAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 77, no. 18, 15 September 2005 (2005-09-15), pages 6004 - 6011, XP002407962, ISSN: 0003- 2700, DOI: 10.1021/AC050672D KROON D ET AL: "Identification of sites of degradation in a therapeutic monoclonal antibody by peptide mapping", PHARMACEUTICAL RESEARCH, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, NEW YORK, NY, US, vol. 9, no. 11, 1 November 1992 (1992-11-01), pages 1386 - 1393, XP002079908, ISSN: 0724-8741, DOI: 10.1023/A:1015894409623

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. Enkeltsammensetning omfattende:

(a) et monoklonalt antistoff, eller en antigen-bindende del derav, som binder seg til humant lymfocytaktiveringsgen-3 (LAG-3),

5 (b) et anti-PD-1-antistoff, eller en antigen-bindende del derav, og

(c) en farmasøytisk akseptabel bærer;

hvor det monoklonale antistoffet eller den antigen-bindende delen derav som binder seg til humant LAG-3 omfatter tungkjederegioner CDR1, CDR2 og CDR3 som henholdsvis omfatter aminosyresekvensene med SEKV. ID NR.: 15, 16 og 17, og lettkjederegioner CDR1, CDR2 og CDR3
10 som henholdsvis omfatter aminosyresekvensene med SEKV. ID NR.: 18, 19 og 20.

2. Enkeltsammensetning ifølge krav 1, hvor det monoklonale antistoffet eller den antigen-bindende delen derav som binder seg til humant LAG-3 omfatter variable tungkjede- og lette regioner som henholdsvis omfatter aminosyresekvensene med SEKV. ID NR.: 12 og 14.

15

3. Enkeltsammensetning ifølge krav 1 eller 2, hvor det monoklonale antistoffet eller den antigen-bindende delen derav som binder seg til humant LAG-3 fremviser én eller en kombinasjon av følgende egenskaper:

(a) binding til ape-LAG-3;

20 (b) mangel på binding til mus-LAG-3;

(c) hemmer binding av LAG-3 til MHC (major histocompatibility) klasse II-molekyler; eller

(d) stimulerer en immunrespons.

4. Enkeltsammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor det monoklonale antistoffet
25 eller den antigen-bindende delen derav som binder seg til humant LAG-3 stimulerer interleukin-2-(IL-2)-produksjon i en antigen-spesifikk T-cellerespons og/eller stimulerer en anti-tumorimmunrespons.

5. Enkeltsammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvor det monoklonale antistoffet eller den antigen-bindende delen derav som binder seg til humant LAG-3 er et full-lengde-antistoff
30 og/eller anti-PD-1-antistoffet eller den antigen-bindende delen derav er et full-lengde-antistoff.

6. Enkeltsammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor det monoklonale antistoffet eller den antigen-bindende delen derav som binder seg til humant LAG-3 er en IgG1-, IgG2- eller IgG4-isotype og/eller anti-PD-1-antistoffet eller den antigen-bindende delen derav er en IgG1-, IgG2-

3795592

2

eller IgG4-isotype.

7. Enkeltsammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvor det monoklonale antistoffet som binder seg til humant LAG-3 er et humant full-lengde IgG4-antistoff som binder seg til humant LAG-3 med en K_D på $0,27 \times 10^{-9}$ M eller mindre, bestemt ved overflateplasmonresonans.

8. Enkeltsammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, hvor det monoklonale antistoffet som binder seg til humant LAG-3 omfatter tunge og lette kjeder som henholdsvis omfatter aminosyresekvensene med SEKV. ID NR.: 35 og 37.

9. Enkeltsammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvor det monoklonale antistoffet eller den antigen-bindende delen derav som binder seg til humant LAG-3 er et antistoff-fragment eller et enkeltkjedet antistoff og/eller anti-PD-1-antistoffet eller den antigen-bindende delen derav er et antistoff-fragment eller et enkeltkjedet antistoff.

10. Enkeltsammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9, hvor det monoklonale antistoffet eller den antigen-bindende delen derav som binder seg til humant LAG-3 er et humant, humanisert eller kimært antistoff, og anti-PD-1-antistoffet eller den antigen-bindende delen derav er et humant, humanisert eller kimært antistoff.

11. Enkeltsammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10, hvor det monoklonale antistoffet eller den antigen-bindende delen derav som binder seg til humant LAG-3 og anti-PD-1-antistoffet eller den antigen-bindende delen derav er monoklonale antistoffer med human sekvens.

12. Enkeltsammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, hvor anti-PD-1-antistoffet eller den antigen-bindende delen derav omfatter de variable tung- og lettkjederegionene av 5C4.

13. Enkeltsammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-12, som er egnet til intravenøs administrering.

14. Enkeltsammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13, for bruk i en fremgangsmåte ved stimulering av en immunrespons hos et individ.

3795592

3

15. Enkeltsammensetning for bruk ifølge krav 14, hvor individet er et tumorbærende individ og en immunrespons mot tumoren stimuleres.
16. Enkeltsammensetning for bruk ifølge krav 14, hvor immunresponsen er en antigen-spesifikk T-cellerespons, slik at en antigen-spesifikk T-cellerespons stimuleres.
17. Enkeltsammensetning for bruk ifølge krav 16, hvor interleukin-2-produksjon av den antigen-spesifikke T-cellen stimuleres.
18. Enkeltsammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13, for bruk i fremgangsmåte for inhibering av vekst av tumorceller hos et individ.
19. Enkeltsammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13, for bruk i en fremgangsmåte for behandling av kreft hos et individ.
20. Enkeltsammensetning for bruk ifølge krav 19, hvor kreften er melanom, metastatisk malignt melanom, nyrekreft, klarcellet karsinom, prostatakreft, hormonrefraktært prostata-adenokarsinom, brystkreft, kolonkreft, lungekreft eller ikke-småcellet lungekreft.
21. Enkeltsammensetning for bruk ifølge krav 19 eller 20, hvor kreften er en refraktær eller residiverende malignitet, eller en metastatisk kreft.