



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3981792 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.10.14
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.08.21
(86)	European Application Nr.	21191711.7
(86)	European Filing Date	2016.07.28
(87)	The European Application's Publication Date	2022.04.13
(30)	Priority	2015.07.30, US, 201562198867 P 2015.10.09, US, 201562239559 P 2015.11.13, US, 201562255140 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
(62)	Divided application	EP3328419, 2016.07.28
(73)	Proprietor	MacroGenics, Inc., 9704 Medical Center Drive, Rockville, MD 20850, USA
(72)	Inventor	SHAH, Kalpana, Boyds, MD 20841, USA SMITH, Douglas, H., San Mateo, CA 94403, USA LA MOTTE-MOHS, Ross, Boyds, MD 20841, USA JOHNSON, Leslie, S., Darnestown, MD 20874, USA MOORE, Paul, A., North Potomac, MD 20878, USA BONVINI, Ezio, Potomac, MD 20854, USA KOENIG, Scott, Rockville, MD 20852, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	PD-1-BINDING MOLECULES AND METHODS OF USE THEREOF
(56)	References Cited:	WO-A2-2014/179664 WO-A2-2017/062619 WO-A2-2014/194302

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. Anti-humant PD-1-bindende monospesifikt monoklonalt antistoff som omfatter et variabelt tungkjede-domene og et variabelt lettkjede-domene, hvor det variable tungkjede-domenet omfatter aminosyresekvensen i SEKV. ID NR.: 147 og det variable lettkjede-domenet omfatter aminosyresekvensen i SEKV. ID NR.: 153, for bruk i kombinasjon med ett eller flere ytterligere molekyler som er virksomme til å stimulere en immunreaksjon, hvor det ene eller de flere ytterligere molekylerne er antistoffer, ved stimulering av en T-cellemediert immunreaksjon hos et individ med behov for dette.
2. Ett eller flere molekyler som er virksomme til å stimulere en immunreaksjon, hvor det ene eller de flere molekylerne er antistoffer, for bruk i kombinasjon med et anti-humant PD-1-bindende monospesifikt monoklonalt antistoff som omfatter et variabelt tungkjede-domene og et variabelt lettkjede-domene, hvor det variable tungkjede-domenet omfatter aminosyresekvensen i SEKV. ID NR.:147 og det variable lettkjede-domenet omfatter aminosyresekvensen i SEKV. ID NR.: 153, ved stimulering av en T-cellemediert immunreaksjon hos et individ med behov for dette.
3. Kombinasjon av et anti-humant PD-1-bindende monospesifikt monoklonalt antistoff som omfatter et variabelt tungkjede-domene og et variabelt lettkjede-domene, hvor det variable tungkjede-domenet omfatter aminosyresekvensen i SEKV. ID NR.: 147 og det variable lettkjede-domenet omfatter aminosyresekvensen i SEKV. ID NR.: 153, og ett eller flere ytterligere molekyler som er virksomme til å stimulere en immunreaksjon, hvor det ene eller de flere ytterligere molekylerne er antistoffer, for bruk ved stimulering av en T-cellemediert immunreaksjon hos et individ med behov for dette.
4. Anti-humant PD-1-bindende monospesifikt monoklonalt antistoff som omfatter et variabelt tungkjede-domene og et variabelt lettkjede-domene, hvor det variable tungkjede-domenet omfatter aminosyresekvensen i SEKV. ID NR.: 147 og det variable lettkjede-domenet omfatter aminosyresekvensen i SEKV. ID NR.:153, for bruk i kombinasjon med et annet antikreftmiddel og/eller ett eller flere ytterligere molekyler som spesifikt binder seg til et kreftantigen, ved behandling av kreft.
5. Antikreftmiddel og/eller ett eller flere molekyler som spesifikt binder seg til et kreftantigen, for bruk i kombinasjon med et anti-humant PD-1-bindende monospesifikt monoklonalt antistoff som omfatter et variabelt tungkjede-domene og et variabelt lettkjede-domene, hvor det variable

tungkjede-domenet omfatter aminosyresekvensen i SEKV. ID NR.: 147 og det variable lettkjede-domenet omfatter aminosyresekvensen i SEKV. ID NR.: 153, ved behandling av kreft.

6. Kombinasjon av et anti-humant PD-1-bindende monospesifikt monoklonalt antistoff som omfatter
5 et variabelt tungkjede-domene og et variabelt lettkjede-domene, hvor det variable tungkjede-domenet omfatter aminosyresekvensen i SEKV. ID NR.: 147 og det variable lettkjede-domenet omfatter aminosyresekvensen i SEKV. ID NR.: 153, og et antikreftmiddel og/eller ett eller flere ytterligere molekyler som spesifikt binder seg til et kreftantigen, for bruk ved behandling av kreft.
- 10 7. Anti-humant PD-1-bindende monospesifikt monoklonalt antistoff for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 4, ett eller flere molekyler som er virksomme til å stimulere en immunreaksjon for bruk ifølge krav 2, antikreftmiddel og/eller ett eller flere molekyler som spesifikt binder seg til et kreftantigen for bruk ifølge krav 5 eller kombinasjon for bruk ifølge krav 3 eller 6, hvor det anti-humane PD-1-bindende monospesifikke monoklonale antistoffet er et kimært
15 antistoff.
8. Anti-humant PD-1-bindende monospesifikt monoklonalt antistoff for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 4 eller 7, ett eller flere molekyler som er virksomme til å stimulere en immunreaksjon ifølge kravene 2 eller 7, antikreftmiddel og/eller ett eller flere molekyler som
20 spesifikt binder seg til et kreftantigen for bruk ifølge krav 5 eller 7 eller kombinasjon for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 3, 6 og 7, hvor det anti-humane PD-1-bindende monospesifikke monoklonale antistoffet omfatter en Fc-region.
9. Anti-humant PD-1-bindende monospesifikt monoklonalt antistoff, ett eller flere molekyler som er
25 virksomme til å stimulere en immunreaksjon, antikreftmiddel og/eller ett eller flere molekyler som spesifikt binder seg til et kreftantigen eller kombinasjon for bruk ifølge krav 8, hvor:
- (a) Fc-regionen er av IgG1-, IgG2-, IgG3- eller IgG4-isotypen;
 - (b) det anti-humane PD-1-bindende monospesifikke monoklonale antistoffet videre omfatter et hinge-domene; og/eller
30 (c) Fc-regionen og hinge-domenet er av IgG4-isotypen, og hvor hinge-domenet omfatter en stabiliserende mutasjon.
10. Anti-humant PD-1-bindende monospesifikt monoklonalt antistoff, ett eller flere molekyler som er virksomme til å stimulere en immunreaksjon, antikreftmiddel og/eller ett eller flere molekyler

som spesifikt binder seg til et kreftantigen eller kombinasjon for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 8 eller 9, hvor:

(a) det anti-humane PD-1-bindende monospesifikke monoklonale antistoffet omfatter SEKV.

ID. NR.: 264 og 265; eller

5 (b) det anti-humane PD-1-bindende monospesifikke monoklonale antistoffet omfatter SEKV.

ID. NR.: 264 og 266.

11. Anti-humant PD-1-bindende monospesifikt monoklonalt antistoff, ett eller flere molekyler som er virksomme til å stimulere en immunreaksjon, antikreftmiddel og/eller ett eller flere molekyler
10 som spesifikt binder seg til et kreftantigen eller kombinasjon for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 8 eller 9, hvor Fc-regionen er en Fc-regionvariant som omfatter:

(a) én eller flere aminosyremodifikasjoner som reduserer Fc-regionvariantens affinitet for et FcγR; og/eller

(b) én eller flere aminosyremodifikasjoner som forbedrer Fc-regionvariantens

15 serumhalveringstid;

eventuelt hvor:

(i) modifikasjonene som reduserer Fc-regionvariantens affinitet for et FcγR omfatter substitusjonen L234A; L235A; eller L234A og L235A, hvor nummereringen er den til EU-indeksen som i Kabat; og/eller

20 (ii) modifikasjonene som forbedrer Fc-regionvariantens serumhalveringstid omfatter substitusjonen M252Y; M252Y og S254T; M252Y og T256E; M252Y, S254T og T256E; eller K288D og H435K, hvor nummereringen er den til EU-indeksen som i Kabat.

12. Anti-humant PD-1-bindende monospesifikt monoklonalt antistoff for bruk ifølge et hvilket som
25 helst av kravene 1 og 7-11, ett eller flere molekyler som er virksomme til å stimulere en immunreaksjon for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 2 og 7-11 eller kombinasjon for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 3 og 7-11, hvor det ene eller de flere ytterligere molekylerne som er virksomme til å stimulere en immunreaksjon er et anti-CD137-antistoff, et anti-CTLA-4-antistoff, et anti-OX40-antistoff, et anti-LAG-3-antistoff, et anti-PD-L1-antistoff, et anti-TIGIT-
30 antistoff og/eller et anti-TIM-3-antistoff.

13. Anti-humant PD-1-bindende monospesifikt monoklonalt antistoff for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 4 og 7-11, antikreftmiddel og/eller ett eller flere molekyler som spesifikt binder seg til et kreftantigen for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 5 og 7-11 eller kombinasjon for bruk

ifølge et hvilket som helst av kravene 6-11, hvor kreftantigenet er 5T4, B7H3, CD19, CD20, CD51, CD123, DR5, EGFR, EpCam, GD2, gpA33, HER2, ROR-1, TAG-72, VEGF-A og/eller VEGFR2.

14. Anti-humant PD-1-bindende monospesifikt monoklonalt antistoff for bruk ifølge et hvilket som
 5 helst av kravene 4, 7-11 og 13, antikreftmiddel og/eller ett eller flere molekyler som spesifikt binder seg til et kreftantigen for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 5, 7-11 og 13 eller kombinasjon for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 6-11 og 13, hvor kreften er karakterisert ved tilstedeværelse av en kreftcelle valgt fra gruppen bestående av en celle av: en binyretumor, en AIDS-relatert kreft, et alveolært bløtdelssarkom, et astrocytom, blærekreft, beinkreft, en hjerne- og
 10 ryggmargskreft, en metastatisk hjernetumor, en brystkreft, en tumor i Glomus caroticum, en livmorhalskreft, et kondrosarkom, et kordom, et kromofobt nyrecellekarsinom, et klarcellet karsinom, en kolonkreft, en kolorektal kreft, et kutant benignt fibrøst histiocytt, en desmoplastisk småcellet rundcellet tumor, en ependymom, en Ewing-tumor, et ekstraskjeletal myksoid kondrosarkom, en fibrogenesis imperfecta ossium, en fibrøs dysplasi i bein, en galleblære- eller
 15 gallegangskreft, gastrisk kreft, et svangerskap-trofoblastsykdom, en kimcelletumor, en hode- og halskreft, hepatocellulært karsinom, en øycelletumor, et Kaposi-sarkom, en nyrekreft, en leukemi, et lipom/en benign lipomatøs tumor, et liposarkom/en ondartet lipomatøs tumor, en leverkreft, et lymfom, en lungekreft, et medulloblastom, et melanom, et meningeom, en multippel endokrin neoplasi, et multippelt myelom, et myelodysplastisk syndrom, et nevroblastom, en nevroendokrin
 20 tumor, en eggstokkreft, en bukspyttkjertelkreft, et papillært skjoldbruskkjertelkarsinom, en parathyroid tumor, en pediatisk kreft, en perifer nerveskjedetumor, et feokromocytom, en hypofysetumor, en prostatakreft, et posteriozt uvealt melanom, en sjelden hematologisk forstyrrelse, en metastatisk nyrekreft, en rabdoid tumor, et rabdomysarkom, et sarkom, en hudkreft, et bløtvevssarkom, en plateepitelkreft, en magekreft, et synovialt sarkom, en testikkelkreft, et
 25 thymuskarsinom, et thymom, et metastatisk skjoldbruskkjertelkreft og en livmorkreft.

15. Anti-humant PD-1-bindende monospesifikt monoklonalt antistoff for bruk ifølge et hvilket som
 helst av kravene 4, 6-11 og 13, antikreftmiddel og/eller ett eller flere molekyler som spesifikt binder seg til et kreftantigen for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 5, 7-11 og 13 eller kombinasjon
 30 for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 6-11 og 13, hvor kreften er kolorektal kreft, hepatocellulært karsinom, gliom, nyrekreft, brystkreft, multippelt myelom, blærekreft, nevroblastom; sarkom, ikke-Hodgkins lymfom, ikke-småcellet lungekreft, eggstokkreft, bukspyttkjertelkreft, rektal kreft, akutt myeloid leukemi (AML), kronisk myelogen leukemi (CML), akutt B-lymfoblastisk leukemi (B-ALL), kronisk lymfatisk leukemi (CLL), hårcelleleukemi (HCL), blastisk

plasmacytoid dendrittisk celleneoplasi (BPDCN), ikke-Hodgkins lymfomer (NHL), herunder mantelcelle-leukemi (MCL), og småcellet lymfocytært lymfom (SLL), Hodgkins lymfom, systemisk mastocytose eller Burkitt-lymfom.