



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3998285 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**C07K 16/28 (2006.01)**  
**A61P 35/00 (2006.01)**  
**A61P 35/02 (2006.01)**  
**A61K 39/00 (2006.01)**

**Norwegian Industrial Property Office**

---

|      |                                                                            |                                                                                                                                                                                                   |
|------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (45) | Translation Published                                                      | 2025.04.14                                                                                                                                                                                        |
| (80) | Date of The European<br>Patent Office Publication of<br>the Granted Patent | 2025.01.22                                                                                                                                                                                        |
| (86) | European Application Nr.                                                   | 21214273.1                                                                                                                                                                                        |
| (86) | European Filing Date                                                       | 2017.03.27                                                                                                                                                                                        |
| (87) | The European Application's<br>Publication Date                             | 2022.05.18                                                                                                                                                                                        |
| (30) | Priority                                                                   | 2016.03.25, EP, 16305350                                                                                                                                                                          |
| (84) | Designated Contracting<br>States:                                          | AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ;<br>IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ;<br>SK ; SM ; TR |
| (62) | Divided application                                                        | EP3433273, 2017.03.27                                                                                                                                                                             |
| (73) | Proprietor                                                                 | Biomunex Pharmaceuticals, 113 rue de la Tour, 75116 Paris, Frankrike                                                                                                                              |
| (72) | Inventor                                                                   | ZHUKOVSKY, Eugene, Bethel, CT 06801, USA<br>LEGER, Olivier, 74800 Saint Sixt, Frankrike<br>MORSE, Richard J., Bethel, CT 06801, USA                                                               |
| (74) | Agent or Attorney                                                          | RWS, RWS Compass House, Vanwall Business Park, Vanwall Road,<br>SL64UB MAIDENHEAD, BERKSHIRE, Storbritannia                                                                                       |

---

|      |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (54) | Title                | <b>BINDING MOLECULES TO CD38 AND PD-L1</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| (56) | References<br>Cited: | ANONYMOUS: "Genmab Announces Studies of Daratumumab in Combination with Atezolizumab in a Solid Tumor and Multiple Myeloma Company Announcement", 5 December 2015 (2015-12-05), XP055377940, Retrieved from the Internet<br><URL:https://ash.confex.com/ash/2015/webprogramscheduler/Paper78382.html> [retrieved on 20170601]<br>GENMAB: "Genmab Announces Studies of Daratumumab in Combination with Atezolizumab in a Solid Tumor and Multiple Myeloma Company Announcement", 21 March 2016 (2016-03-21), XP055377957, Retrieved from the Internet <URL:https://www.clinicalleader.com/doc/genmab-announces-studies-of-daratumumab-in-combination-with-atezolizumab-0001> [retrieved on 20170601] |

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. Bispesifikt molekyl omfattende minst ett anti-CD38-domene og minst ett anti-PD-L1-domene, som er i stand til samtidig å binde seg til henholdsvis CD38- og PD-L1-antigener, det bispesifikke molekylet er et antistoff i full lengde omfattende to tungkjeder og fire lettkjeder, hvori hver tungkjede omfatter
  - d. en Fc-region omfattende hengsel-CH2-CH3-domener,
  - e. Fc-regionen kobles til Fab-tungkjede (CH1-VH) til antistoff 1 (Ab1),
  - 10 f. som igjen kobles til Fab-tungkjeden (CH1-VH) til antistoff 2 (Ab2), med en hengselutledet polypeptidbindeleddsekvens, hvori polypeptidbindeleddsekvensen kobler N-terminalen til Fab-tungkjede-VH-domenet til Ab1 med C-terminalen til CH1-domenet til Ab2,
  - og de fire lettkjedene omfatter Fab-lettkjeder (CL-VL) av Ab1- og Fab-lettkjeder (CL-VL) av Ab2 assosiert med deres beslektede tungkjededomener;
  - 15 hvori Ab1 er atezolizumab og Ab2 er daratumumab.
2. Det bispesifikke molekylet ifølge krav 1, hvori CH1- og CL-domenene til Ab1 har en sekvens forskjellig fra CH1- og CL-domenene til Ab2.
- 20 3. Det bispesifikke molekylet ifølge krav 1 eller 2, hvori Fab CH1-domenet til én av Ab1 eller Ab2 er et mutert domene som stammer fra CH1-domenet til et immunglobulin ved substitusjon av treoninresten i posisjon 192 av CH1-domenet med en asparaginsyre og det beslektede CL-domenet er et mutert domene som stammer fra CL-domenet til et immunglobulin ved substitusjon av asparaginresten i posisjon 137 av CL-domenet med en lysinrest og substitusjon av serinresten i posisjon 114 av CL-domenet med en alaninrest, og/eller hvori Fab CH1-domenet til det ene eller det andre av Ab1 eller Ab2 er et mutert domene som stammer fra CH1-domenet til et immunglobulin ved substitusjon av leucinresten i posisjon 124 av CH1-domenet med et glutamin og substitusjon av serinresten i posisjon 188 av CH1-domenet med en valinrest, og det beslektede CL-domenet er et mutert domene som stammer fra CL-domenet til et immunglobulin ved substitusjon av valinresten i posisjon 133 av CL-domenet med en treoninrest og substitusjon av serinresten i posisjon 176 av CL-domenet med en valinrest.
- 35 4. Det bispesifikke molekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori Fab CH1-domenet til Ab1 er et mutert domene som stammer fra CH1-domenet til et immunglobulin ved substitusjon av treoninresten i posisjon 192 av CH1-domenet med en asparaginsyre og det beslektede CL-domenet er et mutert domene som stammer fra CL-

domenet til et immunglobulin ved substitusjon av asparaginresten i posisjon 137 av CL-domenet med en lysinrest og substitusjon av serinresten i posisjon 114 av CL-domenet med en alaninrest, og hvori Fab CH1-domenet til Ab2 er et mutert domene som stammer fra CH1-domenet til et immunglobulin ved substitusjon av leucinresten i posisjon 124 av CH1-domenet med et glutamin og substitusjon av serinresten i posisjon 188 av CH1-domenet med en valinrest, og det beslektede CL-domenet er et mutert domene som stammer fra CL-domenet til et immunglobulin ved substitusjon av valinresten i posisjon 133 i CL-domenet med en treoninrest og substitusjon av serinresten i posisjon 176 av CL-domenet med en valinrest.

10

5. Det bispesifikke molekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori:
- Fc-regionen omfatter hengseldomenet ifølge SEQ ID NO:26, CH2-domenet ifølge SEQ ID NO: 27 og CH3-domenet ifølge SEQ ID NO:28;
  - Fab-tungkjeden til atezolizumab omfatter VH-domenet ifølge SEQ ID NO:24 og CH1-domenet ifølge SEQ ID NO:25;
  - Fab-tungkjeden til daratumumab omfatter VH-domenet ifølge SEQ ID NO: 22 og CH1-domenet ifølge SEQ ID NO:23; og
  - to lettkjeder omfatter SEQ ID NO: 11 og de to andre lettkjedene omfatter SEQ ID NO: 12.

20

6. Det bispesifikke molekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori polypeptidbindeleddsekvensen omfatter eller består av aminosyresekvens: EPKX1CDKX2HX3X4PPX5PAPELLGGPX6X7PPX8PX9PX10GG (SEQ ID NO:13), hvori X1, X2, X3, X4, X5, X6, X7, X8, X9, X10, identiske eller forskjellige, er en hvilken som helst aminosyre.

25

7. Det bispesifikke molekylet ifølge krav 6, hvori X1, X2 og X3, identiske eller forskjellige, er treonin (T) eller serin (S).

30

8. Det bispesifikke molekylet ifølge krav 6 eller 7, hvori X4 og X5, identiske eller forskjellige, er en hvilken som helst aminosyre valgt fra gruppen som består av serin (S), cystein (C), alanin (A) og glysin (G).

35

9. Det bispesifikke molekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 6 til 8, hvori X6, X7, X8, X9, X10, identiske eller forskjellige, velges fra gruppen som består av Ala (A), Gly (G), Val (V), Asn (N), Asp (D) og Ile (I).

10. Fremgangsmåte for å fremstille det bispesifikke molekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, fremgangsmåten omfattende de følgende trinnene:

a. å dyrke i egnede medium- og kulturbetingelser en vertscelle som uttrykker en antistofftungkjede som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 9, og to forskjellige

5 antistofflettkjeder som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 9, og

b. å utvinne de fremstilte antistoffene fra kulturmediet eller fra de dyrkede cellene.

11. Det bispesifikke molekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, for anvendelse som et medikament.

10

12. Det bispesifikke molekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, for anvendelse i behandling av en kreft, fortrinnsvis et multippelt myelom, lymfom, leukemi, brystkreft, eggstokkreft, hode- og halskreft, blærekreft, melanom, tykktarmskreft, bukspyttkjertelkreft, lungekreft eller leiomyom.