

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10)

FI/EP3981792 T3

(12)

**EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS
ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT
TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

(45)

Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av översättning -
Translation available to the public

23.09.2024

(97)

Eurooppapatentin myöntämispäivä - Meddelandedatum för
det europeiska patentet - Date of grant of European patent

21.08.2024

(51)

Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -
International patent classification
C07K 16/28 (2006 . 01)
A61K 39/00 (2006 . 01)
A61K 39/395 (2006 . 01)

(96)

Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan -
European patent application

EP21191711.7

(22)

Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date

28.07.2016

(97)

Patenttihakemuksen julkiseksitulosopäivä - Patentansökans
publiceringsdag - Patent application available to the public

13.04.2022

(30)

Etuoikeus - Prioritet - Priority

30.07.2015 US US201562198867 P
13.11.2015 US US201562255140 P

09.10.2015 US US201562239559 P
15.04.2016 US US201662322974 P

(73)

Haltija - Innehavare - Holder

1• MacroGenics, Inc. , 9704 Medical Center Drive , Rockville, MD 20850 , (US)

(72)

Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1• SHAH, Kalpana , Boyds, MD 20841 , (US)
2• SMITH, Douglas, H. , San Mateo, CA 94403 , (US)
3• LA MOTTE-MOHS, Ross , Boyds, MD 20841 , (US)
4• JOHNSON, Leslie, S. , Darnestown, MD 20874 , (US)
5• MOORE, Paul, A. , North Potomac, MD 20878 , (US)
6• BONVINI, Ezio , Potomac, MD 20854 , (US)
7• KOENIG, Scott , Rockville, MD 20852 , (US)

(74)

Asiamies - Ombud - Agent

Zacco Sweden AB , P.O. Box 5581 Löjtnantsgatan 21 , 114 85 Stockholm , (SE)

(54)

Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

**PD-1:TÄ SITOVIA MOLEKYYLEJÄ JA NIIDEN KÄYTTÖMENETELMIÄ
PD-1-BINDING MOLECULES AND METHODS OF USE THEREOF**

5 Patenttivaatimukset

1. Antihumaani PD-1:tä sitova monospesifinen monoklonaalinen vasta-aine, joka käsittää vaihtelevan raskasketjun domeenin ja vaihtelevan kevytketjun domeenin, jolloin mainittu vaihteleva raskasketjun domeeni käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 147 mukaisen aminohapposekvenssin ja mainittu vaihteleva kevytketjun domeeni käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 153 mukaisen aminohapposekvenssin, käytettäväksi yhdessä yhden tai useamman sellaisen muun molekyylin kanssa, joka stimuloi tehokkaasti immuunivastetta, jolloin mainittu yksi tai useampi muu molekyyli on vasta-aine, T-soluvälitteisen immuunivasteen stimuloinnissa sen tarpeessa olevalla hoidettavalla.

2. Yksi tai useampi molekyyli, joka stimuloi tehokkaasti immuunivastetta, jolloin mainittu yksi tai useampi molekyyli ovat vasta-aineita, käytettäviksi yhdessä sellaisen antihumaanin PD-1:tä sitovan monospesifisen monoklonaalisen vasta-aineen kanssa, joka käsittää vaihtelevan raskasketjun domeenin ja vaihtelevan kevytketjun domeenin, jolloin mainittu vaihteleva raskasketjun domeeni käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 147 mukaisen aminohapposekvenssin ja mainittu vaihteleva kevytketjun domeeni käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 153 mukaisen aminohapposekvenssin, T-soluvälitteisen immuunivasteen stimuloinnissa sen tarpeessa olevalla hoidettavalla.

3. Yhdistelmä, joka koostuu antihumaanista PD-1:tä sitovasta monospesifisestä monoklonaalisesta vasta-aineesta, joka käsittää vaihtelevan raskasketjun domeenin ja vaihtelevan kevytketjun domeenin, jolloin mainittu vaihteleva raskasketjun domeeni käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 147 mukaisen aminohapposekvenssin ja mainittu vaihteleva kevytketjun domeeni käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 153 mukaisen aminohapposekvenssin, ja yhdestä tai useammasta muusta sellaisesta molekyylistä, joka stimuloi tehokkaasti immuunivastetta, jolloin mainittu yksi tai useampi muu molekyyli on vasta-aine, käytettäväksi T-soluvälitteisen immuunivasteen stimuloinnissa sen tarpeessa olevalla hoidettavalla.

4. Antihumaani PD-1:tä sitova monospesifinen monoklonaalinen vasta-aine, joka käsittää vaihtelevan raskasketjun domeenin ja vaihtelevan kevytketjun domeenin,

5 jolloin mainittu vaihteleva raskasketjun domeeni käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 147 mukaisen aminohapposekvenssin ja mainittu vaihteleva kevytketjun domeeni käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 153 mukaisen aminohapposekvenssin, käytettäväksi yhdessä toisen syöpälääkeaineen ja/tai yhden tai useamman muun sellaisen molekyylin, joka sitoo spesifisesti syövän antigeeniä, kanssa syövän hoidossa.

10

5. Syöpälääkeaine ja/tai yksi tai useampi molekyyli, joka sitoo spesifisesti syöpäantigeeniä, käytettäväksi yhdessä sellaisen antihumaanin PD-1:tä sitovan monospesifisen monoklonaalisen vasta-aineen kanssa, joka käsittää vaihtelevan raskasketjun domeenin ja muuttuvan kevytketjun domeenin, jolloin mainittu vaihteleva raskasketjun domeeni käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 147 mukaisen aminohapposekvenssin ja mainittu vaihteleva kevytketjun domeeni käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 153 mukaisen aminohapposekvenssin, syövän hoidossa.

6. Yhdistelmä, joka koostuu antihumaanista PD-1:tä sitovasta monospesifisestä monoklonaalisesta vasta-aineesta, joka käsittää vaihtelevan raskasketjun domeenin ja vaihtelevan kevytketjun domeenin, jolloin mainittu vaihteleva raskasketjun domeeni käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 147 mukaisen aminohapposekvenssin ja mainittu vaihteleva kevytketjun domeeni käsittää sekvenssin SEQ ID NO: 153 mukaisen aminohapposekvenssin, ja syöpälääkeaineesta ja/tai yhdestä tai useammasta muusta molekyylistä, joka sitoo spesifisesti syöpäantigeeniä, käytettäväksi syövän hoidossa.

7. Jommankumman patenttivaatimuksen 1 tai 4 mukaisesti käytettävä antihumaani PD-1:tä sitova monospesifinen monoklonaalinen vasta-aine, patenttivaatimuksen 2 mukaisesti käytettävä yksi tai useampi molekyyli, joka stimuloi tehokkaasti immuunivastetta, patenttivaatimuksen 5 mukaisesti käytettävä syöpälääkeaine ja/tai yksi tai useampi molekyyli, joka sitoo spesifisesti syöpäantigeeniä, tai patenttivaatimuksen 3 tai 6 mukaisesti käytettävä yhdistelmä, jolloin antihumaani PD-1:tä sitova monospesifinen monoklonaalinen vasta-aine on kimeerinen vasta-aine.

35

8. Jonkin patenttivaatimuksen 1, 4 tai 7 mukaisesti käytettävä antihumaani PD-1:tä sitova monospesifinen monoklonaalinen vasta-aine, patenttivaatimuksen 2 tai 7

- 5 mukaisesti käytettävä yksi tai useampi molekyyli, joka stimuloi tehokkaasti immuunivastetta, patenttivaatimuksen 5 tai 7 mukaisesti käytettävä syöpälääkeaine ja/tai yksi tai useampi molekyyli, joka sitoo spesifisesti syöpäantigeeniä, tai patenttivaatimuksen 3, 6 tai 7 mukaisesti käytettävä yhdistelmä, jolloin antihumaani PD-1:tä sitova monospesifinen monoklonaalinen vasta-aine käsittää Fc-alueen.

10

9. Patenttivaatimuksen 8 mukaisesti käytettävä antihumaani PD-1:tä sitova monospesifinen monoklonaalinen vasta-aine, yksi tai useampi molekyyli, joka stimuloi tehokkaasti immuunivastetta, syöpälääkeaine ja/tai yksi tai useampi molekyyli, joka sitoo spesifisesti syöpäantigeeniä, tai yhdistelmä, jolloin

15

- (a) mainittu Fc-alue on IgG1-, IgG2-, IgG3- tai IgG4-isotyyppiä
- (b) mainittu antihumaani PD-1:tä sitova monospesifinen monoklonaalinen vasta-aine käsittää lisäksi saranadomeenin ja/tai
- (c) mainittu Fc-alue ja mainittu saranadomeeni ovat IgG4-isotyyppiä ja jolloin mainittu saranadomeeni käsittää stabiloivan mutaation.

20

10. Jommankumman patenttivaatimuksen 8 tai 9 mukaisesti käytettävä antihumaani PD-1:tä sitova monospesifinen monoklonaalinen vasta-aine, yksi tai useampi molekyyli, joka stimuloi tehokkaasti immuunivastetta, syöpälääkeaine ja/tai yksi tai useampi molekyyli, joka sitoo spesifisesti syöpäantigeeniä, tai yhdistelmä, jolloin

25

- (a) antihumaani PD-1:tä sitova monospesifinen monoklonaalinen vasta-aine käsittää sekvenssit SEQ ID NO: 264 ja 265; tai
- (b) antihumaani PD-1:tä sitova monospesifinen monoklonaalinen vasta-aine käsittää sekvenssit SEQ ID NO: 264 ja 266.

30

11. Jommankumman patenttivaatimuksen 8 tai 9 mukaisesti käytettävä antihumaani PD-1:tä sitova monospesifinen monoklonaalinen vasta-aine, yksi tai useampi molekyyli, joka stimuloi tehokkaasti immuunivastetta, syöpälääkeaine ja/tai yksi tai useampi molekyyli, joka sitoo spesifisesti syöpäantigeeniä, tai yhdistelmä, jolloin mainittu Fc-alue on Fc-alueen variantti, joka käsittää

35

- (a) yhden tai useamman aminohappomuokkauksen, joka vähentää Fc-alueen variantin affiniteettia Fc γ R:n suhteen; ja/tai

- 5 (b) yhden tai useamman aminohappomuokkauksen, joka parantaa Fc-alueen variantin puoliintumisaikaa seerumissa;

jolloin valinnaisesti

- 10 (i) mainitut muokkaukset, jotka vähentävät Fc-alueen variantin affiniteettia FcγR:n suhteen, käsittävät L234A:n; L235A:n tai L234A:n ja L235A:n substituution, jolloin mainittu numerointi on EU-indeksin mukainen kuten Kabatissa; ja/tai
- (ii) mainitut muokkaukset, jotka parantavat Fc-alueen variantin puoliintumisaikaa seerumissa, käsittävät M252Y:n; M252Y:n ja S254T:n; M252Y:n ja T256E:n; M252Y:n, S254T:n ja T256E:n tai K288D:n ja H435K:n substituution, jolloin mainittu numerointi on EU-indeksin mukainen kuten Kabatissa.

15

- 12.** Jonkin patenttivaatimuksen 1 ja 7–11 mukaisesti käytettävä antihumaani PD-1:tä sitova monospesifinen monoklonaalinen vasta-aine, jonkin patenttivaatimuksen 2 ja 7–11 mukaisesti käytettävä yksi tai useampi molekyyli, joka stimuloi tehokkaasti immuunivastetta, jonkin patenttivaatimuksen 3 ja 7–11 mukaisesti käytettävä
- 20 yhdistelmä, jolloin mainittu yksi tai useampi muu molekyyli, joka stimuloi tehokkaasti immuunivastetta, on CD137-vasta-aine, CTLA-4-vasta-aine, OX40-vasta-aine, LAG-3-vasta-aine, PD-L1-vasta-aine, TIGIT-vasta-aine ja/tai TIM-3-vasta-aine.

- 13.** Jonkin patenttivaatimuksen 4 ja 7–11 mukaisesti käytettävä antihumaani PD-1:tä sitova monospesifinen monoklonaalinen vasta-aine, jonkin patenttivaatimuksen 5
- 25 tai 7–11 mukaisesti käytettävä yksi tai useampi molekyyli, joka sitoo spesifisesti syöpäantigeeniä, tai jonkin patenttivaatimuksen 6–11 mukaisesti käytettävä yhdistelmä, jolloin mainittu syöpäantigeeni on 5T4, B7H3, CD19, CD20, CD51, CD123, DR5, EGFR, EpCam, GD2, gpA33, HER2, ROR-1, TAG-72, VEGF-A ja/tai
- 30 VEGFR2.

- 14.** Jonkin patenttivaatimuksen 4, 7–11 ja 13 mukaisesti käytettävä antihumaani PD-1:tä sitova monospesifinen monoklonaalinen vasta-aine, jonkin patenttivaatimuksen 5 tai 7–11 ja 13 mukaisesti käytettävä yksi tai useampi molekyyli,
- 35 joka sitoo spesifisesti syöpäantigeeniä, tai jonkin patenttivaatimuksen 6–11 ja 13 mukaisesti käytettävä yhdistelmä, jolloin mainittu syöpä on **tunnettu** sellaisen syöpäsolun läsnäolosta, joka on valittu ryhmästä, joka koostuu seuraavien solusta:

5 lisämunuaisen kasvain, AIDSiin liittyvä syöpä, keuhkorakkuloiden pehmeän osan sarkooma, astrosyyttinen kasvain, virtsarakon syöpä, luussyöpä, aivo- ja selkäydinsyöpä, metastaattinen aivokasvain, rintasyöpä, karotiskeräsen kasvaimet, kohdunkaulan syöpä, kondrosarkooma, kordooma, kromofobinen munuaissolukarsinooma, kirkassolukarsinooma, paksusuolensyöpä, kolorektaalinen
10 syöpä, ihon hyvänlaatuinen fibroottinen histiosytooma, desmoplastinen pieni pyöreäsolukasvain, ependymooma, Ewingin kasvain, luuston ulkopuolinen myksoidikondrosarkooma, fibrogenesis imperfecta ossium, luun fibroottinen dysplasia, sappirakon tai sappitiehyen syöpä, mahasyöpä, raskausajan trofoblastinen sairaus, itusolukasvain, pään ja kaulan syöpä, hepatosellulaarinen syöpä, saarekesolukasvain,
15 Kaposin sarkooma, munuaissyöpä, leukemia, lipooma/hyvänlaatuinen lipomatoosikasvain, liposarkooma/pahanlaatuinen lipomatoosikasvain, maksasyöpä, lymfooma, keuhkosyöpä, medulloblastooma, melanooma, meningiooma, multippeli endokriininen neoplasia, multippeli myelooma, myelodysplastinen oireyhtymä, neuroblastooma, neuroendokriiniset kasvaimet, munasarjasyöpä, haimasyöpä,
20 papillaarinen kilpirauhassyöpä, lisäkilpirauhasen kasvain, lasten syöpä, ääreishermon tuppikasvain, feokromosytooma, aivolisäkkeen kasvain, eturauhassyöpä, posteriorinen uveamelanooma, harvinainen hematologinen sairaus, munuaisten metastaattinen syöpä, rhabdoidikasvain, rhabdomysarkooma, sarkooma, ihosyöpä, pehmytkudossarkooma, levyepiteelisolussyöpä, mahasyöpä, synoviaalisarkooma,
25 kivessyöpä, kateenkorvan syöpä, tymooma, kilpirauhasen metastaattinen syöpä ja kohtussyöpä.

15. Jonkin patenttivaatimuksen 4, 6–11 ja 13 mukaisesti käytettävä antihumaani PD-1:tä sitova monospesifinen monoklonaalinen vasta-aine, jonkin
30 patenttivaatimuksen 5 tai 7–11 ja 13 mukaisesti käytettävä yksi tai useampi molekyyli, joka sitoo spesifisesti syöpäantigeeniä, tai jonkin patenttivaatimuksen 6–11 ja 13 mukaisesti käytettävä yhdistelmä, jolloin mainittu syöpä kolorektaalisyöpä, hepatosellulaarinen karsinooma, gliooma, munuaissyöpä, rintasyöpä, multippeli myelooma, virtsarakon syöpä, neuroblastooma; sarkooma, non-Hodgkinin lymfooma,
35 ei-pienisoluinen keuhkosyöpä, munasarjasyöpä, haimasyöpä, peräsuolen syöpä, akuutti myeloinen leukemia (AML), krooninen myeloinen leukemia (CML), akuutti B-lymfoblastinen leukemia (B-ALL), krooninen lymfaattinen leukemia (CLL),

- 5 karvasoluleukemia (HCL), blastinen plasmasytoidinen dendriittisolukasvain (BPDCN), non-Hodgkinin lymfoomat (NHL), mukaan lukien manttelisoluleukemia (MCL) ja pienilymfosyyttinen lymfooma (SLL), Hodgkinin lymfooma, systeeminen mastosytoosi tai Burkittin lymfooma.