



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2350129 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 14/47 (2006.01)
C07K 14/52 (2006.01)
C07K 14/705 (2006.01)
C07K 14/715 (2006.01)
C12N 15/62 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2015.11.09
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2015.06.10
(86)	European Application Nr.	09811805.2
(86)	European Filing Date	2009.08.25
(87)	The European Application's Publication Date	2011.08.03
(30)	Priority	2008.08.25, US, 91694 P 2008.08.25, US, 91705 P 2008.08.25, US, 91709 P 2009.04.02, US, 211697 P
(84)	Designated Contracting States:	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 SE SI SK SM TR
	Designated Extension States:	AL BA RS
(73)	Proprietor	Amplimmune, Inc., 45 W. Watkins Mill Road Suite A, Gaithersburg, MD 20878, US- USA
(72)	Inventor	LANGERMANN, Solomon, 6606 Cross Country Blvd., Baltimore, MD 21215, US- USA LIU, Linda, 6512 Tipperary Ct, Clarsville, MD 21029, US-USA

(54) Title **COMPOSITIONS OF PD-1 ANTAGONISTS AND METHODS OF USE**

(56) References
Cited:

WO-A1-93/08120
WO-A2-01/94413
WO-A2-03/020259
US-A1- 2002 091 246
US-A1- 2006 159 685
US-A1- 2006 292 593
US-A1- 2007 231 344
TSENG SU-YI ET AL: "B7-DC, a new dendritic cell molecule with potent costimulatory properties for T cells", THE JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, ROCKEFELLER UNIVERSITY PRESS, UNITED STATES, vol. 193, no. 7, 2 April 2001 (2001-04-02) , pages 839-845, XP002189416, ISSN: 0022-1007
OZKAYNAK E ET AL: "Programmed Death-1 Targeting Can Promote Allograft Survival", JOURNAL OF IMMUNOLOGY, AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS, US, vol. 169, 1 January 2002 (2002-01-01), pages 6546-6553, XP002980100, ISSN: 0022-1767
GREENWALD R J ET AL: "Negative co-receptors on lymphocytes", CURRENT OPINION IN IMMUNOLOGY, ELSEVIER, OXFORD, GB, vol. 14, no. 3, 1 June 2002 (2002-06-01), pages 391-396, XP004350492, ISSN: 0952-7915
YOUNGNAK P ET AL: "Differential binding properties of B7-H1 and B7-DC to programmed death-1", BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, ACADEMIC PRESS INC. ORLANDO, FL, US, vol. 307, no. 3, 1 August 2003 (2003-08-01), pages 672-677,

XP004441481, ISSN: 0006-291X, DOI: 10.1016/S0006-291X(03)01257-9
EMENS LEISHA A ET AL: "Timed sequential treatment with cyclophosphamide, doxorubicin, and an allogeneic granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-secreting breast tumor vaccine: a chemotherapy dose-ranging factorial study of safety and immune activation.", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY : OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY 10 DEC 2009, vol. 27, no. 35, 10 December 2009 (2009-12-10), pages 5911-5918, ISSN: 1527-7755
WADA SATOSHI ET AL: "Cyclophosphamide augments antitumor immunity: studies in an autochthonous prostate cancer model.", CANCER RESEARCH 15 MAY 2009, vol. 69, no. 10, 15 May 2009 (2009-05-15), pages 4309-4318, ISSN: 1538-7445

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. En sammensetning som omfatter:

5 et fusjonsprotein som omfatter første og andre peptid-deler, karakterisert ved at nevnte første peptid-del består av en aminosyresekvens valgt fra: villtype-B7-DC, en aminosyresekvens som har minst 98 % identitet til aminosyrene 20-221 eller 20-121 av SEQ ID NO: 1, og som konkurrerer in vitro med villtype-B7-DC
10 for binding til PD-1, et fragment av B7-DC som konkurrerer in vitro med villtype-B7-DC for binding til PD-1, og et ekstracellulært domene av B7-DC og nevnte andre peptid-del som omfatter en del av et immunoglobulin (Ig); for anvendelse i en fremgangsmåte for å øke en T-cellerespons hos et menneske; hvor mennesket er én til hvem en sammensetning som omfatter et potenserende
15 middel valgt fra gruppen bestående av: cyklofosfamid, en analog av cyklofosfamid, sunitinib, anti-TGFfi, imatinib, antracykliner, oksaliplatin og doksorubicin, og hvor dosen av potenserende middel er ikke effektiv til å ha direkte anti-tumoraktivitet, er tidligere blitt administrert; og hvor T-celleresponsen oppnådd etter administrering av fusjonsproteinet er
20 større enn T-celleresponsen oppnådd ved å administrere enten fusjonsprotein alene eller det potenserende middel alene.

2. Sammensetning omfattende

et potenserende middel valgt fra gruppen bestående av: cyklofosfamid, en analog av
25 cyklofosfamid, sunitinib, anti-TGFfi, imatinib, antracykliner, oksaliplatin og doksorubicin, for anvendelse i en fremgangsmåte for å øke en T-cellerespons hos et menneske; karakterisert ved at doseringen av det potenserende middel ikke er effektivt til å ha direkte anti-tumoraktivitet;
30 hvor mennesket er én til hvem en sammensetning som omfatter et fusjonsprotein som omfatter første og andre peptid-deler, hvor nevnte første peptid-del består av en aminosyresekvens valgt fra: villtype-B7-DC, en aminosyresekvens som har minst 98 % identitet til aminosyrene 20-221 eller 20-121 av SEQ ID NO: 1, og som konkurrerer in vitro med villtype-B7-DC for binding til PD-1, et fragment av B7-DC
35 som konkurrerer in vitro med villtype-B7-DC for binding til PD-1, og et ekstracellulært domene av B7-DC og nevnte andre peptid-del som omfatter en del av en immunoglobulin (Ig), deretter skal administreres; og hvor T-celleresponsen oppnådd etter administrering av fusjonsproteinet er større

enn T-celleresponsen oppnådd ved å administrere enten fusjonsproteinet alene eller det potenserende middel alene.

3. Sammensetning for anvendelse i henhold til krav 1 eller 2, hvor nevnte første peptid-del består av et villtype-B7-DC-polypeptid.

4. Sammensetning for anvendelse i henhold til krav 3, hvor nevnte B7-DC er et humant B7-DC.

5. Sammensetning for anvendelse i henhold til krav 1 eller 2, hvor nevnte første peptid-del består av et fragment av B7-DC som ikke utgjør noen del av den transmembrane del av nevnte B7-DC-polypeptid.

6. Sammensetning for anvendelse i henhold til krav 5, hvor nevnte første peptid-del består av den oppløselige del av nevnte B7-DC-polypeptid og nevnte andre peptid-del omfatter Fc-regionen til et antistoff, men omfatter ikke noe av den variable region av nevnte antistoff.

7. Sammensetning for anvendelse i henhold til krav 5 eller 6, hvor nevnte første peptid-del består av aminosyresekvensen i SEQ ID NO: 3, og at nevnte andre polypeptid-del omfatter Fc-regionen til et antistoff, men omfatter ikke noe av den variable region av nevnte antistoff.

8. Sammensetning for anvendelse i henhold til krav 1 eller 2, hvor nevnte første peptid-del består av en aminosyresekvens som har minst 98 % identitet til aminosyrene 20 til 221 eller 20 til 121 av SEQ ID NO: 1.

9. Sammensetning for anvendelse i henhold til krav 8, hvor nevnte første peptid-del består av aminosyre-sekvensen av aminosyrene 20 til 221 eller 20 til 121 av SEQ ID NO: 1.

10. Sammensetning for anvendelse i henhold til krav 1 eller 2, hvor fusjonsproteinet omfatter en aminosyresekvens som har minst 95 % identitet med sekvensen av SEQ ID NO: 9, 10, 12 eller 13.

11. Sammensetning for anvendelse i henhold til krav 10, hvor fusjonsproteinet omfatter en aminosyresekvens av SEQ ID NO: 9, 10, 12 eller 13.

- 12.** Sammensetning for anvendelse i henhold til hvilket som helst av de foregående krav, hvor nevnte fusjonsprotein er en monomer.
- 13.** Sammensetning for anvendelse i henhold til hvilket som helst av kravene 1 til 11,
5 hvor nevnte fusjonsprotein danner en dimer.
- 14.** Sammensetning for anvendelse i henhold til krav 13, hvor nevnte fusjonsprotein danner en homodimer.
- 15.** Sammensetning for anvendelse i henhold til krav 13, hvor nevnte fusjonsprotein
10 danner en heterodimer.
- 16.** Sammensetning for anvendelse i henhold til hvilket som helst av de foregående krav, hvor nevnte potenserende middel er cyklofosfamid eller en analog av
15 cyklofosfamid.
- 17.** Sammensetning for anvendelse i henhold til hvilket som helst av de foregående krav for anvendelse i en fremgangsmåte for ethvert av de foregående krav, hvor nevnte potenserende middel administreres minst X timer før administrering av nevnte
20 fusjonsprotein, hvor X er valgt fra 1, 2, 3, 5, 10, 15, 20, 24 og 30.
- 18.** Sammensetning for anvendelse i henhold til hvilket som helst av de foregående krav, hvor nevnte fusjonsprotein omfatter et fragment av villtype-B7-DC som konkurrerer in vitro med villtype-B7-DC for binding til PD-1.
25
- 19.** Sammensetning for anvendelse i henhold til krav 18, hvor nevnte fragmentet av villtype-B7-DC ikke omfatter noen del av det transmembrane parti av et slikt polypeptid.
- 20.** Sammensetning for anvendelse i henhold til krav 18, hvor nevnte B7-DC-
30 polypeptid er humant B7-DC-polypeptid.
- 21.** Sammensetning for anvendelse i henhold til krav 1 eller 2, hvor nevnte første peptid-del består av det ekstracellulære domene av B7-DC eller et polypeptid som
35 avviker fra denne ved bare konservative aminosyresubstitusjoner.
- 22.** Sammensetning for anvendelse i henhold til hvilket som helst av de foregående krav, hvor nevnte fusjonsprotein blir anvendt i en mengde som er tilstrekkelig for å

behandle kreft eller infeksjon av en øket T-celle-mediert immunrespons.

23. Sammensetning for anvendelse i henhold til krav 1 eller 2, hvor fremgangsmåten omfatter behandling av kreft.

5

24. Sammensetning for anvendelse i henhold til krav 1 eller 2, hvor fremgangsmåten omfatter behandling av en infeksjonssykdom.

25. Sammensetning for anvendelse i henhold til krav 23, hvor nevnte kreft er
10 blærekreft, hjernekreft, brystkreft, livmorhalskreft, kolorektal kreft, spiserørskreft, nyrekreft, leverkreft, lungekreft, nasofarynkskreft, bukspyttkjertelkreft, prostatakreft, hudkreft, magekreft, livmorkreft, eggstokkreft, testikkelkreft eller hematologisk kreft.

26. Sammensetning for anvendelse i henhold til krav 23, for anvendelse i nevnte
15 fremgangsmåte, hvor fremgangsmåten videre omfatter administrering av minst ett ytterligere middel valgt fra gruppen bestående av en anti-PD-1-antistoff, et anti-CTLA4-antistoff, en mitose-inhibitor, en aromatase-inhibitor, en A2AR-antagonist, og en angiogenese-inhibitor med nevnte fusjonsprotein.

20 **27.** Et del-sett som omfatter:

et fusjonsprotein som omfatter en første og andre peptid-del, karakterisert ved at
nevnte første peptid-del består av aminosyrene 20 til 221 av SEQ ID NO: 1, og
nevnte andre peptid-del omfatter en del av et immunoglobulin (Ig);
25 og cyklofosfamid;
for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av kreft;
hvor cyklofosfamid blir administrert før nevnte fusjonsprotein og nevnte
fusjonsprotein administreres uten cyklofosfamid etter administrering av
cyklofosfamid;
30 hvor doseringen av cyklofosfamid ikke er effektiv til å ha direkte anti-tumor
aktivitet.

28. Sammensetning for anvendelse i henhold til krav 27, hvor nevnte andre peptid
parti omfatter aminosyrene 245-476 av human IgG1.

35

29. Sammensetning for anvendelse i henhold til krav 27 for anvendelse i
fremgangsmåten som angitt i krav 27, hvor nevnte cyklofosfamid blir administrert til

nevnte pasient i minst 24 timer før administrering av fusjonsproteinet.

30. Sett av deler som omfatter:

- 5 et fusjonsprotein som omfatter første og andre peptid-deler, karakterisert ved at
nevnte første peptid-del består av en aminosyresekvens valgt fra: villtype-B7-
DC, en aminosyresekvens som har minst 98 % identitet til aminosyrene 20-221
eller 20-121 av SEQ ID NO: 1, og som konkurrerer in vitro med villtype-B7-DC
for binding til PD-1, et fragment av B7-DC som konkurrerer in vitro med vill-
10 type-B7-DC for binding til PD-1, og et ekstracellulært domene av B7-DC og
nevnte andre peptid-del som omfatter en del av et immunoglobulin (Ig);
og et potenserende middel valgt fra gruppen bestående av: cyklofosfamid, en
analog av cyklofosfamid, sunitinib, anti-TGFfi, imatinib, antracykliner,
oksaliplatin og doksorubicin;
15 for anvendelse i en fremgangsmåte for å øke en T-cellerespons hos et menneske;
hvor nevnte potenserende middel skal administreres før nevnte fusjonsprotein og
nevnte fusjonsprotein skal administreres uten nevnte potenserende middel etter
administrasjon av nevnte potenserende middel;
hvor doseringen av det potenserende middel ikke er effektivt til å ha direkte anti-
20 tumoraktivitet;
og hvor T-celleresponsen oppnådd etter administrering av fusjonsproteinet er
større enn T-celleresponsen oppnådd ved å administrere enten fusjonsproteinet
alene eller det potenserende middel alene.