



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2504364 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.01.15
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.08.09
(86)	European Application Nr.	10833923.5
(86)	European Filing Date	2010.11.24
(87)	The European Application's Publication Date	2012.10.03
(30)	Priority	2009.11.24, US, 264061 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
(73)	Proprietor	Medimmune Limited, Milstein Building Granta Park, Cambridge, Cambridgeshire CB21 6GH, GB-Storbritannia
(72)	Inventor	QUEVA, Christophe, 12612 Kallgreen Road NE, Bainbridge Island, WA 98110, US-USA MORROW, Michelle, Milstein Building Granta Park, Cambridge CB21 6GH, GB-Storbritannia HAMMOND, Scott, 3216 Llewellyn Field Road, Olney, MD 20832, US-USA ALIMZHANOV, Marat, 15 High Ledge Avenue, Wellesley, MA 02482, US-USA BABCOOK, John, 7990 Enterprise Street, Burnaby British Columbia V5A 1V7, CA-Canada FOLTZ, Ian, 2108 Knightswood Place, Burnaby British Columbia V5A 4B9, CA-Canada KANG, Jaspal, Singh, 16727 109 Avenue, Surrey British Columbia V4N 5H6, CA-Canada SEKIROV, Laura, 7990 Enterprise Street, Burnaby British Columbia V5A 1V7, CA-Canada BOYLE, Melanie, Milstein Building Granta Park, Cambridge CB21 6GH, GB-Storbritannia CHODORGE, Matthieu, Milstein Building Granta Park, Cambridge CB21 6GH, GB-Storbritannia MULGREW, Kathleen Ann, One MedImmune Way, Gaithersburg, MD 20878, US-USA STEWART, Ross, Milstein Building, Granta Park, Cambridge CB21 6GH, GB-Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Title **TARGETED BINDING AGENTS AGAINST B7-H1**

(56) References

Cited:

LIN ET AL.: 'The PD-1/PD-L1 complex resembles the antigen-binding Fv domains of antibodies and T cell receptors' PNAS vol. 105, no. 8, 26 February 2008, USA, pages 3011 - 3016, LI ET AL.: 'Anti-Programmed Death-1 Synergized with Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor-Secreting Tumor Cell Immunotherapy Providing Therapeutic Benefit to Mice with Established Tumors' CLINICAL CANCER RESEARCH vol. 15, no. 5, March 2009, pages 1623 - 1634, EP-A1- 1 537 878, EP-A1- 2 172 219, WO-A1-2009/089149, WO-A1-2010/077634, WO-A2-2006/133396, US-A1- 2005 226 883, US-A1- 2009 055 944, BLANK CHRISTIAN ET AL.: "Blockade of PD-L1 (B7-H1) augments human tumor-specific T cell responses in vitro", INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER, UNION INTERNATIONALE CENTRE LE CANCER, vol. 119, no. 2, 1 July 2006 (2006-07-01), pages 317-327, XP002557386, ISSN: 0020-7136, DOI: 10.1002/IJC.21775, NING LI ET AL.: "Potent Systemic Antitumor Immunity Induced by Vaccination with Chemotactic-Prostate Tumor Associated Antigen Gene-Modified Tumor Cell and Blockade of B7-H1", JOURNAL OF CLINICAL IMMUNOLOGY, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS-PLENUM PUBLISHERS, NE, vol. 27, no. 1, 16 December 2006 (2006-12-16), pages 117-130, XP019481374, ISSN: 1573-2592, L. ZHANG ET AL.: "PD-1/PD-L1 interactions inhibit antitumor immune responses in a murine acute myeloid leukemia model", BLOOD, vol. 114, no. 8, 20 August 2009 (2009-08-20), pages 1545-1552, XP55053821, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood-2009-03-206672, PAREKH VRAJESH V ET AL.: "PD-1/PD-L Blockade Prevents Anergy Induction and Enhances the Anti-Tumor Activities of Glycolipid-Activated Invariant NKT Cells", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, THE AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS, US, vol. 182, no. 5, 1 March 2009 (2009-03-01), pages 2816-2826, XP002552134, ISSN: 0022-1767, DOI: 10.4049/JIMMUNOL.0803648, STROME ET AL.: 'B7-H1 Blockade Augments Adoptive t-Cell Immunotherapy for Squamous Cell Carcinoma' CANCER RESEARCH vol. 63, 2003, pages 6501 - 6505, NOMI ET AL.: 'Clinical Significance and Therapeutic Potential of the Programmed Death-1 Pathway in Human Pancreatic Cancer' CLINICAL CANCER RESEARCH vol. 13, 2007, pages 2151 - 2157, JULIE R BRAHMER ET AL.: "Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer", NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, THE - NEJM, MASSACHUSETTS MEDICAL SOCIETY, US, vol. 366, no. 26, 28 June 2012 (2012-06-28), pages 2455-2465, XP002685330, ISSN: 1533-4406, DOI: 10.1056/NEJMOA1200694

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.** Isolert antistoff eller bindende fragment derav som spesifikt binder til humant B7-H1, hvori antistoffet eller det bindende fragmentet derav omfatter:
- 5 en VH CDR1 med aminosyresekvensen ifølge GFTFSRYWMS; og
en VH CDR2 med aminosyresekvensen ifølge NIKQDGSEKYYYVDSVKG;
og
en VH CDR3 med aminosyresekvensen ifølge EGGWFGELAFDY; og
en VL CDR1 med aminosyresekvensen ifølge RASQRVSSSYLA; og
10 en VL CDR2 med aminosyresekvensen ifølge DASSRAT; og
en VHL CDR3 med aminosyresekvensen ifølge QQYGSLPWT,
og hvori antistoffet eller det bindende fragmentet derav inhiberer B7-H1-indusert tumorproliferasjon.
- 2.** Isolert antistoff eller bindende fragment derav ifølge krav 1, hvori antistoffet eller fragmentet derav binder humant B7-H1 med en KD på mindre enn 2 nM, som bestemt ved BIAcore ved 25 °C i HBS-EP-buffer.
- 3.** Isolert antistoff eller bindende fragment derav ifølge krav 1 eller 2, hvori antistoffet eller fragmentet derav kryssreagerer med cynomolgus-ape-B7-H1.
- 4.** Isolert antistoff eller bindende fragment derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori antistoffet eller fragmentet derav binder cynomolgus B7-H1 med en K_D på mindre enn 2 nM, som bestemt ved BIAcore ved 25 °C i HBS-EP-buffer.
- 5.** Isolert antistoff eller bindende fragment derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori antistoffet eller fragmentet derav utviser aktivering av CD4+ T-celler i blandet lymfocytassay med dendrittiske celler og T-celler.
- 6.** Isolert antistoff eller bindende fragment derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori antistoffet eller fragmentet derav inhiberer binding av humant B7-H1 til PD-1 uttrykt på ES-2-celler med en IC50 på mindre enn 0,2 nM.
- 7.** Isolert antistoff eller bindende fragment derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori antistoffet eller fragmentet derav inhiberer binding av

humant B7-H1 til B7-1 ved å anvende et homogent TR-FRET-assay med en IC50 på mindre enn 0,1 nM.

5 **8.** Isolert antistoff eller bindende fragment derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7 som spesifikt binder til B7-H1, hvori antistoffet binder humant B7-H1 med en Kd på mindre enn 1,0 nM, som bestemt ved BIAcore ved 25 °C i HBS-EP-buffer; eller
hvor antistoffet binder humant B7-H1 med en Kd på mindre enn 200 pM, som bestemt ved BIAcore ved 25 °C i HBS-EP-buffer.

10 **9.** Antistoffet ifølge hvilket som helst foregående krav, hvori antistoffet er et helt humant monoklonalt antistoff.

15 **10.** Det bindende fragmentet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori det bindende fragmentet er valgt fra gruppen bestående av et Fab-, Fab'-, F(ab')₂-, Fv- og dAb-fragment.

20 **11.** Antistoffet eller det bindende fragmentet derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7 med en aminosyresekvens omfattende:
en aminosyresekvens i tungkjedens variable domene kodet av et polynukleotid i et plasmid betegnet 2.14H9_G, som ble deponert ved NCIMB under depotnummer 41597, og en aminosyresekvens i lettkjedens variable domene kodet av polynukleotidet i et plasmid betegnet 2.14H9_G, som ble deponert ved NCIMB under depotnummer 41597.

25 **12.** Det isolerte antistoffet eller det bindende fragmentet derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori antistoffet eller det bindende fragmentet derav binder immunspesifikt til B7-H1 og omfatter:
et variabelt domene i tungkjeden med minst 90 % identitet med
30 aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:72; og
et variabelt domene i lettkjeden med minst 90 % identitet med
aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:77;
hvor antistoffet har aktiviteten med binding til B7-H1.

35 **13.** Antistoffet eller det bindende fragmentet derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, 11 eller 12, hvori antistoffet ytterligere omfatter en Fc-variant, hvori Fc-regionen omfatter minst én ikke naturlig forekommende aminosyre

valgt fra gruppen bestående av 234F, 235F og 331 S, som nummerert i EU-indeksen som angitt i Kabat.

5 **14.** Nukleinsyremolekyl som koder for antistoffet eller det bindende fragmentet derav ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene.

15. Vertscelle transfektert med en vektor omfattende nukleinsyremolekylet ifølge krav 14.

10 **16.** Antistoffet fremstilt ved en fremgangsmåte omfattende å dyrke vertscellen ifølge krav 15, å uttrykke et antistoff kodet av nukleinsyremolekylet ifølge krav 14 og å isolere antistoffet fra kulturen.

15 **17.** Sammensetning omfattende antistoffet eller det bindende fragmentet derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12.

18. Farmasøytisk sammensetning omfattende antistoffet eller det bindende fragmentet derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

20 **19.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 18 for anvendelse i terapi.

25 **20.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 18 for anvendelse i behandling av en ondartet tumor hos et dyr; og eventuelt hvori dyret er et menneske.

30 **21.** Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 20, hvori den ondartede tumoren er valgt fra gruppen bestående av: melanom, ikke-småcellet lungekreft, hepatocellulært karsinom, gastrisk kreft, blærekreft, lungekreft, nyrekreftcellekarsinom, livmorhalskreft, tykktarmkreft, kolorektal kreft, hode- og nakkekreft, brystkreft, spiserørskreft, benkreft, prostatakreft, basalcellekarsinom, gallegangskreft, hjerne- og SNS-kreft, koriokarsinom, bindevevskreft, kreft i fordøyelsessystemet, endomentriekreft, øyekreft, intraepitelial kreft, nyrekreft, strupehodekreft, leukemi, leverkreft, lungekreft, 35 lymfom, myelom, nevroblastom, munnhulekreft, eggstokkreft, rhabdomyosarkom, sarkom, hudkreft, testikkelkreft, skjoldbruskkjertelkreft, livmorskreft, urinveiskreft og bukspyttkjertelkreft.

22. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 18 for anvendelse i behandling av en kronisk virusinfeksjon hos et dyr; eventuelt hvori dyret er et menneske.

5

23. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 22, hvori den kroniske virusinfeksjonen er valgt fra gruppen bestående av: HIV, HBV og HCV.

10

24. Antistoff eller bindende fragmentet derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12 eller 16 for administrering alene eller i kombinasjon med ytterligere antistoffer, kjemoterapeutiske legemidler, stråleterapi eller terapeutiske vaksiner.