



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2758073 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/00 (2006.01)
C12P 21/08 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.02.18
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.10.31
(86)	European Application Nr.	12833767.2
(86)	European Filing Date	2012.09.24
(87)	The European Application's Publication Date	2014.07.30
(30)	Priority	2011.09.23, US, 201161538454 P 2012.02.10, US, 201261597409 P 2012.08.24, US, 201261692978 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
(73)	Proprietor	OncoMed Pharmaceuticals, Inc., 800 Chesapeake Drive, Redwood City, CA 94063, USA
(72)	Inventor	GURNEY, Austin L., 946 Diamond Street, San Francisco, CA 94114, USA SATO, Aaron Ken, 1640 Coronado Way, Burlingame, CA 94010, USA BOND, Christopher John, 511 30th Avenue, San Mateo, CA 94403, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	VEGF/DLL4 BINDING AGENTS AND USES THEREOF
(56)	References Cited:	WO-A1-2011/047383, WO-A2-2008/042236, US-A1- 2004 123 343, US-A1- 2010 076 178, US-A1- 2011 165 162, SMITH D C ET AL: "222 A first-in-human, phase I trial of the anti-DLL4 antibody (OMP-21M18) targeting cancer stem cells (CSC) in patients with advanced solid tumors", EUROPEAN JOURNAL OF CANCER. SUPPLEMENT, PERGAMON, OXFORD, GB, vol. 8, no. 7, 1 November 2010 (2010-11-01), page 73, XP027497910, ISSN: 1359-6349, DOI: 10.1016/S1359-6349(10)71927-3 [retrieved on 2010-11-01], WO-A1-2012/068098, WO-A2-2010/129304, US-A1- 2004 265 307, US-A1- 2010 150 940, US-A1- 2011 172 398, US-A1- 2011 217 237

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 antistoff omfattende:

a) et første antigenbindende sted som spesifikt binder vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF), og

b) et andre antigenbindende sted som spesifikt binder human delta-lignende 4-ligand (DLL4),

hvor det første antigenbindende stedet omfatter en tungkjede CDR1 omfattende NYWMH (SEQ ID NO:17), en tungkjede CDR2 omfattende DINPSNGRTSYKEKFKR (SEQ ID NO:18) og en tungkjede CDR3 omfattende HYDDKYYPLMDY (SEQ ID NO:19);

hvor det andre antigenbindende stedet omfatter TAYYIH (SEQ ID NO:13) eller AYYIH (SEQ ID NO:79), en tungkjede CDR2 omfattende YIX₁X₂YX₃X₄ATNYNQKFKG (SEQ ID NO:80), hvor X₁ er serin eller alanin, X₂ er serin, asparagin eller glysin, X₃ er asparagin eller lysin, og X₄ er glysin, arginin eller aspartinsyre, og en tungkjede CDR3 omfattende RDYDYDVGMDY (SEQ ID NO:16); og

hvor både det første og andre antigenbindende stedet omfatter en lettkjede CDR1 omfattende RASESVDNYGISFMK (SEQ ID NO:20), en lettkjede CDR2 omfattende AASNQGS (SEQ ID NO:21) og en lettkjede CDR3 omfattende QQSKEVPWTFGG (SEQ ID NO:22).

2. Bispesifikt antistoff ifølge krav 1, hvor det andre antigenbindende stedet omfatter en tungkjede CDR1 omfattende TAYYIH (SEQ ID NO:13), en tungkjede CDR2 omfattende YISNYNRATNYNQKFKG (SEQ ID NO:65), YIANYNRATNYNQKFKG (SEQ ID NO:14), YISSYNGATNYNQKFKG (SEQ ID NO:15) eller YIAGYKDATNYNQKFKG (SEQ ID NO:59) og en tungkjede CDR3 omfattende RDYDYDVGMDY (SEQ ID NO:16).

3. Bispesifikt antistoff ifølge krav 2, hvor det andre antigenbindende stedet omfatter en tungkjede CDR1 omfattende TAYYIH (SEQ ID NO:13), en tungkjede CDR2 omfattende YISNYNRATNYNQKFKG (SEQ ID NO:65), og en tungkjede CDR3 omfattende RDYDYDVGMDY (SEQ ID NO:16).

4. Bispesifikt antistoff ifølge krav 2, hvor det andre antigenbindende stedet omfatter en tungkjede CDR1 omfattende TAYYIH (SEQ ID NO:13), en tungkjede CDR2 omfattende YIANYNRATNYNQKFKG (SEQ ID NO:14), og en tungkjede CDR3 omfattende RDYDYDVGMDY (SEQ ID NO:16).

- 5 **5.** Bispesifikt antistoff ifølge krav 2, hvori det andre antigenbindende stedet omfatter en tungkjede CDR1 omfattende TAYYIH (SEQ ID NO: 13), en tungkjede CDR2 omfattende YISSYNGATNYNQKFKG (SEQ ID NO: 15), og en tungkjede CDR3 omfattende RDYDYDVGMDY (SEQ ID NO:16).
- 10 **6.** Bispesifikt antistoff ifølge krav 2, hvori det andre antigenbindende stedet omfatter en tungkjede CDR1 omfattende TAYYIH (SEQ ID NO: 13), en tungkjede CDR2 omfattende YIAGYKDATNYNQKFKG (SEQ ID NO: 59), og en tungkjede CDR3 omfattende RDYDYDVGMDY (SEQ ID NO:16).
- 15 **7.** Bispesifikt antistoff ifølge krav 1 eller krav 2, som omfatter
(a) en første variabel tungkjederegion med minst 90 % sekvensidentitet med SEQ ID NO:11;
(b) en andre variabel tungkjederegion med minst 90 % sekvensidentitet med SEQ ID NO:64, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:10 eller SEQ ID NO:58; og
(c) en første og en andre variabel lettkjederegionregion med minst 90 % sekvensidentitet med SEQ ID NO:12.
- 20 **8.** Bispesifikt antistoff ifølge krav 7, som omfatter
(a) en første variabel tungkjederegion omfattende SEQ ID NO:11;
(b) en andre variabel tungkjederegion omfattende SEQ ID NO:64; og
(c) en første og en andre variabel lettkjederegion omfattende SEQ ID NO:12.
- 25 **9.** Bispesifikt antistoff ifølge krav 7, som omfatter
(a) en første variabel tungkjederegion omfattende SEQ ID NO:11;
(b) en andre variabel tungkjederegion omfattende SEQ ID NO:9; og
(c) en første og en andre variabel lettkjederegion omfattende SEQ ID NO:12.
- 30 **10.** Bispesifikt antistoff ifølge krav 7, som omfatter
(a) en første variabel tungkjederegion omfattende SEQ ID NO:11;
(b) en andre variabel tungkjederegion omfattende SEQ ID NO:10; og
(c) en første og en andre variabel lettkjederegion omfattende SEQ ID NO:12.
- 35 **11.** Bispesifikt antistoff ifølge krav 7, som omfatter
(a) en første variabel tungkjederegion omfattende SEQ ID NO:11;
(b) en andre variabel tungkjederegion omfattende SEQ ID NO:58; og

(c) en første og en andre variabel lettkjederegion omfattende SEQ ID NO:12.

12. Bispesifikt antistoff ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 11, som omfatter en første human konstant IgG2-region med aminosyresubstitusjoner ved posisjoner som korresponderer med posisjon 249 og 288 med SEQ ID NO:42, hvori aminosyrene er erstattet med glutamat eller aspartat, og en andre human konstant IgG2-region med aminosyresubstitusjoner ved posisjoner som korresponderer med posisjon 236 og 278 med SEQ ID NO:42, hvori aminosyrene er erstattet med lysin.

13. Bispesifikt antistoff ifølge krav 1, omfattende:

(a) en tungkjede med SEQ ID NO:7;

(b) en tungkjede med SEQ ID NO:62, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6 eller SEQ ID NO:56; og

(c) to lettkjeder med SEQ ID NO:8.

14. Bispesifikt antistoff ifølge krav 13, omfattende:

(a) en tungkjede med SEQ ID NO:7;

(b) en tungkjede med SEQ ID NO:62; og

(c) to lettkjeder med SEQ ID NO:8.

15. Bispesifikt antistoff ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 14, som er et monoklonalt antistoff, et rekombinant antistoff, et kimært antistoff, et humanisert antistoff, et humant antistoff, et IgG1-antistoff, et IgG2-antistoff eller et antistoffragment omfattende et antigenbindende sted.

16. Farmasøytisk sammensetning omfattende det bispesifikke antistoffet ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 15 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

17. Isolert polynukleotidmolekyl omfattende en nukleotidsekvens som koder det bispesifikke antistoffet ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 15.

18. Polynukleotid omfattende en sekvens valgt fra gruppen bestående av: SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:56, SEQ ID NO:57, SEQ ID NO:58, SEQ ID NO:62, SEQ ID NO:63 og SEQ ID NO:64.

19. Bispesifikt antistoff ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 15 for anvendelse i en fremgangsmåte for terapeutisk behandling.

5 **20.** Bispesifikt antistoff ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 15 for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle kreft.

21. Bispesifikt antistoff ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 15 for anvendelse i en fremgangsmåte for å inhibere vekst av en tumor hos et individ.

10 **22.** Bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge krav 20 eller krav 21, hvori fremgangsmåten omfatter administrering av antistoffet og minst ett ytterligere terapeutisk middel.