



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2785375 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 39/395 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.12.14
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.07.22
(86)	European Application Nr.	12790432.4
(86)	European Filing Date	2012.11.21
(87)	The European Application's Publication Date	2014.10.08
(30)	Priority	2011.11.28, US, 201161563903 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	Merck Patent GmbH, Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, Tyskland
(72)	Inventor	NASTRI, Horacio, G., 66 Round Hill Rd., Armonk, NY 10504, USA IFFLAND, Christel, 32 Prospect Avenue, Arlington, MA 02476, USA LEGER, Olivier, 603 route des Luches, 74800 Saint-Sixt, Frankrike AN, Qi, 36 Green Heron Lane, Nashua, NH 03061, USA CARTWRIGHT, Mark, 37 Princess Rd, West Newton, MA 02465, USA McKENNA, Sean, D., 679 Lincoln Street, Duxbury, MA 02332, USA SOOD, Vanita, D., 18 Garrison Avenue1, Somerville, MA 02144, USA HAO, Gang, 30 Stearns Road, Belmont, MA 02478, USA
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	ANTI-PD-L1 ANTIBODIES AND USES THEREOF
(56)	References Cited:	WO-A2-2008/083174 WO-A2-2007/005874 WO-A1-2010/077634 EP-A1- 1 537 878 FÉRAUDET C ET AL: "Screening of 145 anti-PrP monoclonal antibodies for their capacity to inhibit PrPSc replication in infected cells", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY FOR BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY, US, vol. 280, no. 12, 25 March 2005 (2005-03-25), pages 11247-11258, XP002590033, ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/JBC.M407006200 [retrieved on 2004-12-23] DONG HAIDONG ET AL: "Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion", NATURE MEDICINE, NATURE PUBLISHING GROUP, NEW YORK, NY, US, vol. 8, no. 8, 24 June 2002 (2002-06-24), pages 793-800, XP002397368, ISSN:

1078-8956

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, XP055053821, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood-2009-03-206672

IWAI YOSHIKO ET AL: "Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, US, vol. 99, no. 19, 17 September 2002 (2002-09-17), pages 12293-12297, XP002398159, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/PNAS.192461099

BLANK CHRISTIAN ET AL: "Blockade of PD-L1 (B7-H1) augments human tumor-specific T cell responses in vitro", INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER, JOHN WILEY & SONS, INC, NEW YORK, NY; US, vol. 119, no. 2, 1 July 2006 (2006-07-01), pages 317-327, XP002557386, ISSN: 0020-7136, DOI: 10.1002/IJC.21775

Anonymous: "PD-L1/CD274 Monoclonal ANTIBODY", , 27 September 2017 (2017-09-27), pages 1-2, XP055410791, Retrieved from the Internet: URL:<https://www.ptglab.com/Products/Pictures/pdf/66248-1-Ig.pdf> [retrieved on 2017-09-27]

WERTHER W A ET AL: "HUMANIZATION OF AN ANTI-LYMPHOCYTE FUNCTION-ASSOCIATED ANTIGEN (LFA)-1 MONOCLONAL ANTIBODY AND REENGINEERING OF THE HUMANIZED ANTIBODY FOR BINDING TO RHESUS LFA-1", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, THE AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS, US, vol. 157, no. 11, 1 December 1996 (1996-12-01), pages 4986-4995, XP002054057, ISSN: 0022-1767

Nareen Abboud ET AL: "Identification of Linear Epitopes in Bacillus anthracis Protective Antigen Bound by Neutralizing Antibodies", Journal of Biological Chemistry, vol. 284, no. 37, 11 September 2009 (2009-09-11), pages 25077-25086, XP055411252, US ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/jbc.M109.022061

OKUDAIRA: "Blockade of B7-H1 or B7-DC induces an anti-tumor effect in a mouse pancreatic cancer model", INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY, vol. 35, no. 4, 1 September 2009 (2009-09-01), XP055052567, ISSN: 1019-6439, DOI: 10.3892/ijo_00000387

HOLT L J ET AL: "Domain antibodies: proteins for therapy", TRENDS IN BIOTECHNOLOGY, ELSEVIER PUBLICATIONS, CAMBRIDGE, GB, vol. 21, no. 11, 1 November 2003 (2003-11-01), pages 484-490, XP004467495, ISSN: 0167-7799, DOI: 10.1016/J.TIBTECH.2003.08.007

SOPHIE R. SIERRO ET AL: "Combination of lentivector immunization and low-dose chemotherapy or PD-1/PD-L1 blocking primes self-reactive T cells and induces anti-tumor immunity", EUROPEAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 41, no. 8, 1 August 2011 (2011-08-01), pages 2217-2228, XP055053701, ISSN: 0014-2980, DOI: 10.1002/eji.201041235

NOMI TAKEO ET AL: "Clinical significance and therapeutic potential of the programmed death-1 ligand/programmed death-1 pathway in human pancreatic cancer", CLINICAL CANCER RESEARCH, THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 13, no. 7, 1 April 2007 (2007-04-01), pages 2151-2157, XP002533527, ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2746

M. V. GOLDBERG ET AL: "Role of PD-1 and its ligand, B7-H1, in early fate decisions of CD8 T cells", BLOOD, vol. 110, no. 1, 1 July 2007 (2007-07-01), pages 186-192, XP055053809, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood-2006-12-062422

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. Et isolert anti-PD-L1-antistoff eller et antigenbindende fragment derav omfattende en tungkjede- og en lettkjede-variabel-region-sekvens, hvor:

(a) tungkjeden omfatter en HVR-H1, HVR-H2 og HVR-H3, hvor videre: (i) HVR-H1-sekvensen er SYIMM (SEQ ID NO: 15); (ii) HVR-H2-sekvensen er SIYPSGGITFYADTVKG (SEQ ID NO: 16); (iii) HVR-H3-sekvensen er IKLGTVTTVDY (SEQ ID NO: 17), og

(b) lettkjeden omfatter en HVR-L1, HVR-L2 og HVR-L3, hvor videre: (iv) HVR-L1-sekvensen er TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO: 18); (v) HVR-L2-sekvensen er DVSNRPS (SEQ ID NO: 19); (vi) HVR-L3-sekvensen er SSYTSSSTRV (SEQ ID NO: 20);

hvor antistoffet eller antistofffragmentet videre omfatter:

(a) variabel-region-tungkjede-ramme-sekvenser HC-FR1, HC-FR2, HC-FR3 og HC-FR4, side om side mellom HVR-ene, og danner således sekvensen med formelen: (HC-FR1)-(HVR-H1)-(HC-FR2)-(HVR-H2)-(HC-FR3)-(HVR-H3)-(HC-FR4), og

(b) variabel-region-lettkjede-ramme-sekvenser med LC-FR1, LC-FR2, LC-FR3 og LC-FR4, side om side mellom HVR-ene, og danner således sekvensen med formelen: (LC-FR1)-(HVR-L1)-(LC-FR2)-(HVR-L2)-(LC-FR3)-(HVR-L3)-(LC-FR4).

2. Antistoffet eller antistofffragmentet ifølge krav 1 hvor:

(a) variable-tungkjede-ramme-sekvensene er de følgende:

(i) HC-FR1 er EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS (SEQ ID NO: 4);

(ii) HC-FR2 er WVRQAPGKGGLEWVS (SEQ ID NO: 5);

(iii) HC-FR3 er RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 6);

(iv) HC-FR4 er WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 7); og

(b) variabel-lettkjede-ramme-sekvensene er de følgende:

(i) LC-FR1 er QSALTQPASVSGSPGQSITISC (SEQ ID NO: 11);

(ii) LC-FR2 er WYQQHPGKAPKLMYI (SEQ ID NO: 12);

(iii) LC-FR3 er GVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC (SEQ ID NO: 13);

(iv) LC-FR4 er FGTGTVTVL (SEQ ID NO: 14).

3. Antistoffet eller antistofffragmentet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 2, videre omfattende et C_L, en C_{H1}, en C_{H2} og en C_{H3}-domene.

4. Antistoffet eller antistofffragmentet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 2, videre omfattende en human- eller muse-konstant-region, hvor konstant-regionen er IgG1.

5. En sammensetning omfattende anti-PD-L1-antistoffet eller det antigenbindende fragmentet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5 og minst en farmasøytisk akseptabel bærer.

5

6. Et anti-PD-L1-antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, som induserer antistoffavhengig cellemediert cytotoksitet (ADCC), for bruk ved behandling av kreft omfattende administrering til et individ med behov derav, en effektiv mengde av slik anti-PD-L1-antistoff.

10

7. Anti-PD-L1-antistoffet for bruk ifølge krav 6, hvor kreften er valgt fra gruppen bestående av: bryst-, lunge-, tykktarm-, eggstokk-, melanom-, blære-, nyre-, lever-, spytt-, mage-, gliomer-, skjoldbruskkjertel-, tymus-, epitel-, hode- og nakke-, mage- og bukspyttkjertel-kreft.

15

8. Et anti-PD-L1-antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4 eller et preparat ifølge krav 5 for bruk ved behandling av tumorimmunitet omfattende administrering av en terapeutisk effektiv mengde av et slikt anti-PD-L1-antistoff eller -sammensetning til en pasient som lider av tumorimmunitet.

20

9. Anti-PD-L1-antistoffet for bruk ifølge krav 8, hvor tumorimmuniteten skyldes en kreft valgt fra gruppen bestående av: bryst-, lunge-, tykktarm-, eggstokk-, melanom-, blære-, nyre-, lever-, spytt-, mage-, gliomer-, skjoldbruskkjertel-, tymus-, epitel-, hode- og nakke-, mage- og bukspyttkjertel-kreft.

25

10. Anti-PD-L1-antistoffet eller -sammensetningen for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 6-9, videre omfattende administrering av minst et ytterligere terapeutisk middel, valgt fra en gruppe bestående av gemcitabin, cyclofosfamid, eller en kombinasjon av 5-fluoruracil og oksaliplatin.