



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2872534 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/22 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.11.19
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.08.08
(86)	European Application Nr.	13736565.6
(86)	European Filing Date	2013.07.11
(87)	The European Application's Publication Date	2015.05.20
(30)	Priority	2012.07.13, EP, 12176299
(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	Roche Glycart AG, Wagistrasse 18, 8952 Schlieren, Sveits
(72)	Inventor	DUERR, Harald, Gustav-Meyrink-Strasse 7a, 82319 Starnberg, Tyskland HERTING, Frank, An der Freiheit 29a, 82377 Penzberg, Tyskland KLEIN, Christian, Chruezacherweg 41, CH-8906 Bonstetten, Sveits REGULA, Joerg Thomas, Innerkoflerstrasse 17B, 81377 Muenchen, Tyskland RUETH, Matthias, Gabriele-Muenter-Weg 7, 82377 Penzberg, Tyskland STUBENRAUCH, Kay-Gunnar, Parkstrasse 1a, 82377 Penzberg, Tyskland
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	BISPECIFIC ANTI-VEGF/ANTI-ANG-2 ANTIBODIES AND THEIR USE IN THE TREATMENT OF OCULAR VASCULAR DISEASES
(56)	References Cited:	SINAPIS CHRISTOS I ET AL: "Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin(R)) in rabbits.", CLINICAL OPHTHALMOLOGY (AUCKLAND, N.Z.) 2011, vol. 5, 2011, pages 697-704, XP002688853, ISSN: 1177-5483, RIDGWAY ET AL: "'KNOBS-INTO-HOLES' ENGINEERING OF ANTIBODY CH3 DOMAINS FOR HEAVY CHAIN HETERODIMERIZATION", PROTEIN ENGINEERING, OXFORD UNIVERSITY PRESS, SURREY, GB, vol. 9, no. 7, 1 January 1996 (1996-01-01) , pages 617-621, XP002084766, ISSN: 0269-2139, CHENNAMSETTY NARESH ET AL: "Design of therapeutic proteins with enhanced stability", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES - PNAS, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, US, vol. 106, no. 29, 21 July 2009 (2009-07-21), pages 11937-11942, XP002546638, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/PNAS.0904191106 [retrieved on 2009-07-01], WO-A1-2009/080251, WO-A1-2010/040508, WO-A1-2011/117329, CHENNAMSETTY N ET AL: "Aggregation-Prone Motifs in

Human Immunoglobulin G", JOURNAL OF MOLECULAR BIOLOGY, ACADEMIC PRESS, UNITED KINGDOM, vol. 391, no. 2, 14 August 2009 (2009-08-14), pages 404-413, XP026350710, ISSN: 0022-2836, DOI: 10.1016/J.JMB.2009.06.028 [retrieved on 2009-06-13], KIM HYUNCHEOL ET AL: "FcRn receptor-mediated pharmacokinetics of therapeutic IgG in the eye.", MOLECULAR VISION 2009, vol. 15, 2009, pages 2803-2812, XP002688851, ISSN: 1090-0535 cited in the application, TIMOTHY T KUO ET AL: "Neonatal Fc Receptor: From Immunity to Therapeutics", JOURNAL OF CLINICAL IMMUNOLOGY, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS-PLENUM PUBLISHERS, NE, vol. 30, no. 6, 1 October 2010 (2010-10-01), pages 777-789, XP019858481, ISSN: 1573-2592, DOI: 10.1007/S10875-010-9468-4, KIM J-K ET AL: "Mapping the site on human IgG for binding of the MHC class I-related receptor, FcRn", EUROPEAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY, WILEY - V C H VERLAG GMBH & CO. KGAA, DE, vol. 29, no. 9, 1 September 1999 (1999-09-01), pages 2819-2825, XP002300286, ISSN: 0014-2980, DOI: 10.1002/(SICI)1521-4141(199909)29:09<2819::AID-IMMU2819>3.0.CO;2-6, S.-W. QIAO ET AL: "Dependence of antibody-mediated presentation of antigen on FcRn", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, vol. 105, no. 27, 1 January 2008 (2008-01-01), pages 9337-9342, XP055046753, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.0801717105, DEISSLER HEIDRUN L ET AL: "Actions of bevacizumab and ranibizumab on microvascular retinal endothelial cells: similarities and differences.", THE BRITISH JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY JUL 2012, vol. 96, no. 7, 26 April 2012 (2012-04-26) , pages 1023-1028, XP002688852, ISSN: 1468-2079, WO-A2-2009/155513

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. Fremgangsmåte for reduksjon av viskositeten til et antistoff, hvori antistoffet omfatter en konstant tungkjederegion av human IgG1-underklasse, hvori fremgangsmåten omfatter modifikasjon av den konstante tungkjederegionen til antistoffet av human IgG1-underklasse med mutasjonene I253A, H310A og H435A, nummerering i henhold til EUs Kabat-indeks; og hvori antistoffet er et bispesifikt antistoff som omfatter et første antigenbindende sete som spesifikt binder seg til human VEGF, og et andre antigenbindende sete som spesifikt binder seg til human ANG-2, hvori
 - i) det første antigenbindende setet som spesifikt binder seg til VEGF omfatter i det variable tungkjededomenet, en CDR3H-region med SEQ ID NO: 1, en CDR2H-region med SEQ ID NO: 2, og en CDR1H-region med SEQ ID NO: 3, og i det variable lettkjededomenet, en CDR3L-region med SEQ ID NO: 4, en CDR2L-region med SEQ ID NO: 5, og en CDR1L-region med SEQ ID NO: 6; og
 - ii) det andre antigenbindende setet som spesifikt binder seg til ANG-2 omfatter i det variable tungkjededomenet, en CDR3H-region med SEQ ID NO: 9, en CDR2H-region med SEQ ID NO: 10, og en CDR1H-region med SEQ ID NO: 11, og i det variable lettkjededomenet, en CDR3L-region med SEQ ID NO: 12, en CDR2L-region med SEQ ID NO: 13, og en CDR1L-region med SEQ ID NO: 14.
2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori det bispesifikke antistoffet er videre modifisert med mutasjonene L234A, L235A og P329G, nummerering i henhold til EUs Kabat-indeks;
3. Bispesifikt antistoff som omfatter et første antigenbindende sete som spesifikt binder seg til human VEGF, og et andre antigenbindende sete som spesifikt binder seg til human ANG-2, hvori
 - i) det første antigenbindende setet som spesifikt binder seg til VEGF omfatter i det variable tungkjededomenet, en CDR3H-region med SEQ ID NO: 1, en CDR2H-region med SEQ ID NO: 2, og en CDR1H-region med SEQ ID NO: 3, og i

det variable lettkjededomenet, en CDR3L-region med SEQ ID NO: 4, en CDR2L-region med SEQ ID NO: 5, og en CDR1L-region med SEQ ID NO: 6; og

ii) det andre antigenbindende setet som spesifikt binder seg til ANG-2, omfatter i det variable tungkjededomenet, en CDR3H-region med SEQ ID NO: 9, en CDR2H-region med SEQ ID NO: 10, og en CDR1H-region med SEQ ID NO: 11, og i det variable lettkjededomenet, en CDR3L-region med SEQ ID NO: 12, en CDR2L-region med SEQ ID NO: 13, og en CDR1L-region med SEQ ID NO: 14, og hvori

iii) det bispesifikke antistoffet omfatter en konstant tungkjederegion av human IgG1-underklasse som omfatter mutasjonene I253A, H310A og H435A, nummerering i henhold til EUs Kabat-indeks;

4. Det bispesifikke antistoffet ifølge krav 3, hvori

i) det første antigenbindende setet som spesifikt binder seg til VEGF omfatter som variabelt tungkjededomene VH, en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 7, og som variabelt lettkjededomene VL, en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 8, og

ii) det andre antigenbindende setet som spesifikt binder seg til ANG-2, omfatter som variabelt tungkjededomene VH, en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 15, og som variabelt lettkjededomene VL, en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 16.

5. Det bispesifikke antistoffet ifølge krav 3, hvori den konstante tungkjederegionen av IgG1-underklasse videre omfatter mutasjonene L234A, L235A og P329G, nummerering i henhold til EUs Kabat-indeks;

6. Farmasøytisk sammensetning som omfatter et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 3 til 5.

7. Det bispesifikke antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 3 til 5 for anvendelse i behandlingen av okulære vaskulære sykdommer.

8. Det bispesifikke antistoffet for anvendelsen ifølge krav 7, hvori antistoffet administreres via intravitreal innføring.

9. Nukleinsyre som koder for et bispesifikt antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 3 til 5.

10. Ekspresjonsvektor som inneholder nukleinsyren ifølge krav 9, som er i stand til å uttrykke nukleinsyren i en prokaryot eller eukaryot vertscelle.

11. Prokaryot eller eukaryot vertscelle som omfatter en vektor ifølge krav 10.
12. Fremgangsmåte for fremstillingen av et bispesifikt antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 3 til 5 som omfatter trinnene av
 - a) å transformere en vertscelle med vektorer, som omfatter nukleinsyremolekyler som koder for antistoffet;
 - b) å dyrke vertscellen under betingelser som tillater syntese av antistoffmolekylet; og
 - c) å gjenvinne antistoffmolekylet fra kulturen.
13. Bispesifikt, bivalent antistoff som omfatter et første antigenbindende sete som spesifikt binder seg til human VEGF, og et andre antigenbindende sete som spesifikt binder seg til human ANG-2, karakterisert ved å omfatte aminosyresekvensene med SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27 og SEQ ID NO: 28.
14. Bispesifikt, bivalent antistoff som omfatter et første antigenbindende sete som spesifikt binder seg til human VEGF, og et andre antigenbindende sete som spesifikt binder seg til human ANG-2, karakterisert ved å omfatte aminosyresekvensene med SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23 og SEQ ID NO: 24.
15. Det bispesifikke antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 13 til 14 for anvendelse i behandlingen av okulære vaskulære sykdommer.
16. Det bispesifikke antistoffet for anvendelsen ifølge krav 16, hvori antistoffet administreres via intravitreal innføring.