



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3176181 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/04 (2006.01)
C07K 19/00 (2006.01)
C12N 1/21 (2006.01)
C12N 5/10 (2006.01)
C12N 15/13 (2006.01)
C12N 15/63 (2006.01)
G01N 33/577 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.03.22
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.12.23
(86)	European Application Nr.	15827441.5
(86)	European Filing Date	2015.07.31
(87)	The European Application's Publication Date	2017.06.07
(30)	Priority	2014.08.01, CN, 201410377352
(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	Akeso Biopharma Inc., 6 Shennong Boulevard Torch Developmental Zone, Zhongshan, Guangdong 528437, Kina
(72)	Inventor	LI, Baiyong, 6 Shennong BlvdTorch Developmental Zone, ZhongshanGuangdong 528437, Kina XIA, Yu, 6 Shennong BlvdTorch Developmental Zone, ZhongshanGuangdong 528437, Kina WANG, Zhongmin, 6 Shennong BlvdTorch Developmental Zone, ZhongshanGuangdong 528437, Kina ZHANG, Peng, 6 Shennong BlvdTorch Developmental Zone, ZhongshanGuangdong 528437, Kina PANG, Xinghua, 6 Shennong BlvdTorch Developmental Zone, ZhongshanGuangdong 528437, Kina
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

-
- (54) Title **ANTI-CTLA4 MONOCLONAL ANTIBODY OR ANTIGEN BINDING FRAGMENT THEREOF, MEDICINAL COMPOSITION AND USE**
- (56) References
Cited:
- US-B1- 6 682 736
CN-A- 103 221 544
CN-A- 1 328 571
US-B1- 6 984 720
CN-A- 103 547 595
CN-A- 101 074 264
WO-A1-2012/120125
WO-A1-2012/038606
- HARDCASTLE JAYSON J ET AL: "Modulation of Innate Immunity with the Anti-CTLA4 Antibody Ipilimumab (Ipi) in Measles Virotherapy for Glioblastoma", MOLECULAR THERAPY, vol. 21, no. Suppl. 1, June 2013 (2013-06) , page S9, XP009503292, & 16TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-GENE-AND-CELL-THERAPY (ASGCT); SALT LAKE CITY, UT, USA; MAY 15 -18, 2013
- T DU ET AL: "Tumor-specific oncolytic adenoviruses expressing granulocyte macrophage colony-stimulating factor or anti-CTLA4 antibody for the treatment of cancers", CANCER GENE THERAPY, vol. 21, no. 8, 18 July 2014 (2014-07-18), pages 340-348, XP055214039, ISSN: 0929-1903, DOI: 10.1038/cgt.2014.34
- MARIEKE FRANSEN ET AL: "Local immunomodulation for cancer therapy: Providing treatment where needed", ONCOIMMUNOLOGY, vol. 2, no. 11, 1 November 2013 (2013-11-01), pages e26493-1, XP055245571, DOI: 10.4161/onci.26493 & F. STEPHEN HODI ET AL: "Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma", NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, vol. 363, no. 8, 19 August 2010 (2010-08-19), pages 711-723, XP055015428, ISSN: 0028-4793, DOI: 10.1056/NEJMoa1003466
- CALABRÒ LUANA ET AL: "CTLA4 blockade in mesothelioma: finally a competing strategy over cytotoxic/target therapy?", CANCER IMMUNOLOGY, IMMUNOTHERAPY, SPRINGER, BERLIN/HEIDELBERG, vol. 64, no. 1, 19 September 2014 (2014-09-19), pages 105-112, XP035417406, ISSN: 0340-7004, DOI: 10.1007/S00262-014-1609-9 [retrieved on 2014-09-19]
- MAKI ROBERT G ET AL: "A Pilot Study of Anti-CTLA4 Antibody Ipilimumab in Patients with Synovial Sarcoma", SARCOMA, 2013, XP009503293,
- IRA MELLMAN ET AL: "Cancer immunotherapy comes of age", NATURE, vol. 480, no. 7378, 1 January 2011 (2011-01-01), pages 480-489, XP055054665, ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/nature10673
- ALEXANDER M. MENZIES ET AL: "Recent advances in melanoma systemic therapy. BRAF inhibitors, CTLA4 antibodies and beyond", EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, vol. 49, no. 15, 1 October 2013 (2013-10-01), pages 3229-3241, XP055203734, ISSN: 0959-8049, DOI: 10.1016/j.ejca.2013.06.027
- FRANSEN MARIEKE F ET AL: "Controlled Local Delivery of CTLA-4 Blocking Antibody Induces CD8(+) T-Cell-Dependent Tumor Eradication and Decreases Risk of Toxic Side Effects", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 19, no. 19, October 2013 (2013-10), pages 5381-5389, XP009503302,
- KUN SHAO ET AL: "Nanoparticle-Based Immunotherapy for Cancer", ACS NANO, vol. 9, no. 1, 27 January 2015 (2015-01-27), pages 16-30, XP055380561, US ISSN: 1936-0851, DOI: 10.1021/nn5062029

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. Antistoff eller antigenbindende fragment derav som binder til humant CTLA4, valgt fra gruppen som består av:

- (a) et antistoff eller antigenbindende fragment derav omfattende en tungkjedevariabel region av SEQ ID NO: 14 og en lettkjedevariabel region av SEQ ID NO: 16; og
- (b) et antistoff eller antigenbindende fragment derav omfattende en tungkjedevariabel region av SEQ ID NO: 14 og en lettkjedevariabel region av SEQ ID NO: 16, hvori i SEQ ID NO: 14, i posisjon 18, kan metioninet substitueres for en aminosyre valgt fra gruppen som består av: leucin, valin, isoleucin og alanin.

2. Antistoffet eller det antigenbindende fragmentet ifølge krav 1, hvori metioninet i posisjon 18 av SEQ ID NO: 14 substitueres med leucin, og en lettkjedevariabel region av SEQ ID NO: 16.

3. Antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav ifølge kravene 1 eller 2, som er et humanisert antistoff eller antigenbindende fragment derav.

4. Antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, hvori antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav binder til humant CTLA4 med en K_D mindre enn ca. 10^{-5} M, som bestemt ved overflateplasmonresonans.

5. Antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1–4, hvori antistoffet eller antigenfragmentet derav:

- (a) blokkerer bindingen av humant CTLA4 til humant B7;
- (b) regulerer aktiviteten av humant CTLA4;
- (c) lindrer immunsuppresjonen på kroppen ved hjelp av humant CTLA4;
- (d) aktiverer T-lymfocytter, og/eller
- (e) øker ekspresjonen av IL-2 i T-lymfocytter.

6. Ett eller flere isolerte nukleinsyremolekyler som koder for et antistoff eller antigenbindende fragment ifølge krav 1.

7. Det ene eller flere isolerte nukleinsyremolekylene ifølge krav 6, hvori det ene eller flere isolerte nukleinsyremolekylene har nukleotidsekvensen som angitt i SEQ ID NO: 13, eller SEQ ID NO: 15.

8. Vektor omfattende det isolerte nukleinsyremolekylet ifølge krav 6.

9. Vertscelle omfattende vektoren ifølge krav 8.

10. Fremgangsmåte for fremstilling av antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, omfattende trinnene å dyrke vertscellen ifølge krav 8 under egnede betingelser og utvinne antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav fra cellekulturen.

11. Farmasøytisk sammensetning omfattende antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1–5 og en farmasøytisk akseptabel bærer og/eller hjelpestoff.

12. Antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av kreft, slik som melanom, nyre-tumor/nyretumor, prostatakreft, blærekreft, kolorektal kreft, kreft i mage-tarmkanalen, og/eller leverkreft/hepatisk kreft hos et menneske.

13. Antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av lymfom.

14. In vitro-fremgangsmåte omfattende trinnet å administrere til celler en effektiv mengde av antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori fremgangsmåten er valgt fra følgende:

- (a) en fremgangsmåte for å detektere nivået av CTLA4 i en prøve,
- (b) en fremgangsmåte for å blokkere bindingen av humant CTLA4 til humant B7,
- (c) en fremgangsmåte for å regulere aktiviteten av humant CTLA4 eller nivået av humant CTLA4,
- (d) en fremgangsmåte for å lindre immunsuppresjonen på kroppen ved hjelp av humant CTLA4,
- (e) en fremgangsmåte for å aktivere T-lymfocytter, eller
- (f) en fremgangsmåte for å øke ekspresjonen av IL-2 i T-lymfocytter.