



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3230319 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.11.21
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.09.07
(86)	European Application Nr.	15808464.0
(86)	European Filing Date	2015.12.02
(87)	The European Application's Publication Date	2017.10.18
(30)	Priority	2014.12.09, US, 201462089658 P 2015.10.16, US, 201562242750 P 2015.11.06, US, 201562251973 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	Rinat Neuroscience Corp., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, USA
(72)	Inventor	CHO, Helen Kim, 4127 Twilight Ridge, San Diego, California 92130, USA HO, Weihsien, 917 Academy Avenue, Belmont, California 94002, USA JOOSS, Karin Ute, 3712 Garden Lane, San Diego, California 92106, USA RAJPAL, Arvind, 519 Foerster Street, San Francisco, California 94127, USA YOUSSEF, Sawsan, 675 Sharon Park Drive 104, Menlo Park, California 94025, USA ABDICHE, Yasmina Noubia, c/o Rinat Neuroscience Corp. 230 East Grand Avenue, South San Francisco, California 94080, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	ANTI-PD-1 ANTIBODIES AND METHODS OF USE THEREOF
(56)	References Cited:	WO-A2-2014/179664 WO-A1-2014/159562

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/>

EP3230319

1

Patentkrav

1. Isolert antagonististoff som spesifikt binder til PD-1 og omfatter:

5 en variabel region i tungkjeden (VH) omfattende en komplementaritetsbestemmende VH-region én (CDR1) omfattende aminosyresekvensen med SEQ ID NO: 13, 14 eller 15, en VH CDR2 omfattende aminosyresekvensen med SEQ ID NO: 16, 17, 24, 25, 27, 28, 35 eller 36, en VH CDR3 omfattende aminosyresekvensen vist i SEQ ID NO: 18, 23, 26 eller 37; og
10 en variabel region i lettkjeden (VL) omfattende en VL CDR1 omfattende aminosyresekvensen vist i SEQ ID NO: 10, 22, 30 eller 32, en VL CDR2 omfattende aminosyresekvensen vist i SEQ ID NO: 11, 20, eller 33 og en VL CDR3 omfattende aminosyresekvensen vist i SEQ ID NO: 12, 21, 31 eller 34.

15 **2.** Det isolerte antagonististoffet ifølge krav 1, hvori antistoffet omfatter en VH omfattende aminosyresekvensen vist i SEQ ID NO: 3, 4, 5 eller 6.

3. Det isolerte antagonististoffet ifølge krav 1 eller 2, hvori antistoffet omfatter en VL omfattende aminosyresekvensen vist i SEQ ID NO: 2, 7, 8 eller 9.

20 **4.** Det isolerte antagonististoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori antistoffet omfatter en VH omfattende aminosyresekvensen vist i SEQ ID NO: 3, 4, 5 eller 6 og en VL omfattende den viste aminosyresekvensen i SEQ ID NO: 2, 7, 8 eller 9.

25 **5.** Det isolerte antagonististoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori antistoffet omfatter en VH CDR1 omfattende aminosyresekvensen med SEQ ID NO: 13, en VH CDR2 omfattende aminosyresekvensen med SEQ ID NO: 17, en VH CDR3 omfattende aminosyresekvensen vist i SEQ ID NO: 23, en VL CDR1 omfattende aminosyresekvensen vist i SEQ ID NO: 10, en VL CDR2 omfattende
30 aminosyresekvensen vist i SEQ ID NO: 20, og en VL CDR3 omfattende aminosyresekvensen vist i SEQ ID NO: 21.

6. Det isolerte antagonististoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori antistoffet omfatter en tungkjede omfattende aminosyresekvensen vist i SEQ

EP3230319

2

ID NO: 29 eller 38 og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen vist i SEQ ID NO: 39.

5 **7.** Det isolerte antagonistantistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori antistoffet omfatter en konstant region, eventuelt hvori antistoffet har en isotype som er valgt fra gruppen bestående av IgG₂, IgG_{2Δa}, IgG₄, IgG_{4Δb}, IgG_{4Δc}, IgG₄ S228P, IgG_{4Δb} S228P og IgG_{4Δc} S228P.

10 **8.** Det isolerte antagonistantistoffet ifølge krav 1, hvori hver CDR av antistoffet er definert i samsvar med Kabat-definisjonen, Chothia-definisjonen eller kombinasjonen av Kabat-definisjonen og Chothia-definisjonen.

15 **9.** Det isolerte antistoffet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori antistoffet fremmer IFN γ - og/eller TNF-sekresjon fra T-celler; fremmer proliferasjon av T-celler; og/eller hemmer tumorvekst.

20 **10.** Det isolerte antagonistantistoffet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori antistoffet binder humant PD-1 og muse-PD-1, eventuelt hvori antistoffet binder humant PD-1 med en affinitet på ca. 0,73 nM ved 25 °C målt ved overflateplasmonresonans.

11. Isolert cellelinje som produserer antistoffet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene.

25 **12.** Isolert nukleinsyre som koder for antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10.

13. Rekombinant ekspresjonsvektor omfattende nukleinsyren ifølge krav 12.

30 **14.** Vertscelle omfattende ekspresjonsvektoren ifølge krav 13.

15. Hybridom som er i stand til å produsere antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10.

EP3230319

3

16. Fremgangsmåte for å produsere et anti-PD-1-antagonist-antistoff, der fremgangsmåten omfatter: å dyrke en cellelinje som rekombinant produserer antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10 under betingelser hvori antistoffet produseres; og å gjenvinne antistoffet.

5

17. Farmasøytisk sammensetning omfattende antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

18. Kit for behandling av kreft, omfattende den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 17

10

19. Anti-PD-1-antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10 eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 17, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av kreft hos et individ med behov for dette, slik at ett eller flere symptomer assosiert med kreften forbedres hos individet.

15

20. Anti-PD-1 antistoff eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 19, hvori kreften er valgt fra gruppen bestående av gastrisk kreft, sarkom, lymfom, Hodgkins lymfom, leukemi, hode- og halskreft, plateepitelkreft i hode og hals, thymuskreft, epitelkreft, spyttkjertelkreft, leverkreft, magekreft, skjoldbruskkjertelkreft, lungekreft, eggstokkreft, brystkreft, prostatakreft, kreft i spiserøret, bukspyttkjertelkreft, gliom, leukemi, multippelt myelom, nyrecellekarsinom, blærekreft, livmorhalskreft, koriokarsinom, tykktarmskreft, oral kreft, hudkreft og melanom.

20

25

21. Anti-PD-1 antistoff eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 19 eller 20, hvori individet er en tidligere behandlet voksen pasient med lokalt fremskreden eller metastatisk melanom, plateepitelkreft i hode og hals (SCHNC), eggstokkarsinom, sarkom eller residiverende eller refraktær klassisk Hodgkins lymfom (cHL).

30

22. Anti-PD-1-antistoff eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 19 til 21, hvori anti-PD-1-antistoffet:

EP3230319

4

- a. administreres i en dose på ca. 0,5 mg/kg, ca. 1,0 mg/kg, ca. 3,0 mg/kg eller ca. 10 mg/kg;
- b. administreres en gang hver 7., 14., 21. eller 28. dag; og/eller
- c. administreres intravenøst eller subkutant.

5

23. Anti-PD-1 antistoff eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 19 til 22, hvori fremgangsmåten ytterligere omfatter administrering av en effektiv mengde av et andre terapeutisk middel; eventuelt hvori det andre terapeutiske middelet er valgt fra gruppen bestående av et anti-CTLA4-antistoff, et anti-4-1BB-antistoff, en andre PD-1-antagonist, et anti-PD-L1-antistoff, et anti-TIM3-antistoff, et anti-LAG3-antistoff, et anti-TIGIT-antistoff, et anti-OX40-antistoff, et anti-GITR-antistoff, en tyrosinkinasehemmer og en ALK-hemmer.

10

15

24. Effektiv mengde av et anti-PD-1-antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10 eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 17, og en effektiv mengde av en vaksine som er i stand til å fremkalle en immunrespons mot kreftcellene, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av kreft hos et individ med behov for dette; eventuelt hvori kreften er valgt fra gruppen bestående av brystkreft, gastrisk kreft, leverkreft, lungekreft, eggstokkreft, bukspyttkjertelkreft, prostatakreft og kolorektal kreft.

20

25. Effektiv mengde av et anti-PD-1-antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10 eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 17, for anvendelse i en fremgangsmåte for å øke immunogenisiteten eller den terapeutiske effekten av en vaksine administrert til et individ for behandling av kreft; eventuelt hvori kreften er valgt fra gruppen bestående av brystkreft, gastrisk kreft, leverkreft, lungekreft, eggstokkreft, bukspyttkjertelkreft, prostatakreft og kolorektal kreft.

25

30

26. Anti-PD-1 antistoff eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 24 eller 25, ytterligere omfattende å administrere til individet en effektiv mengde av én eller flere andre immunmodulatorer, eventuelt hvori de andre immunmodulatoren er valgt fra gruppen bestående av en

EP3230319

5

proteinkinasereseptorhemmer, en CTLA-4-antagonist, en CD40-agonist og en TLR9-agonist.