



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3368572 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	2022.08.15
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.05.25
(86)	European Application Nr.	16774691.6
(86)	European Filing Date	2016.09.30
(87)	The European Application's Publication Date	2018.09.05
(30)	Priority	2015.10.02, US, 201562236341 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	Symphogen A/S, Pederstrupvej 93, 2750 Ballerup, Danmark
(72)	Inventor	GALLER, Gunther, Solsikkevej 17, 4040 Jyllinge, Danmark GAD, Monika, Gravenstensvej 8, 3450 Alleroed, Danmark KOEFOED, Klaus, Havneholmen 24 1. TV, 1561 Copenhagen, Danmark HORAK, Ivan D., 21 Cliff Street, West Orange, New Jersey 07052, USA BOUQUIN, Thomas, Kirkeltevej 44, 3450 Alleroed, Danmark KRAGH, Michael, Laesoeesgade 1A 5. tv., 2200 Copenhagen, Danmark PEDERSEN, Mikkel, Forelvej 17, 3450 Alleroed, Danmark
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	ANTI-PD-1 ANTIBODIES AND COMPOSITIONS
(56)	References Cited:	C. WANG ET AL: "In Vitro Characterization of the Anti-PD-1 Antibody Nivolumab, BMS-936558, and In Vivo Toxicology in Non-Human Primates", CANCER IMMUNOLOGY RESEARCH, vol. 2, no. 9, 28 May 2014 (2014-05-28), pages 846-856, XP055206944, ISSN: 2326-6066, DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0040

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.** Anti-PD-1-antistoff eller en antigenbindende del derav som binder seg til en epitop på human PD-1 omfattende aminosyrerestene V64, L128, P130, K131 og A132 ifølge SEQ ID NO: 1.
- 2.** Anti-PD-1-antistoffet eller den antigenbindende delen ifølge krav 1, hvori antistoffet omfatter H-CDR1-3 og L-CDR1-3 omfattende aminosyresekvensene ifølge henholdsvis SEQ ID NO: 18–20 og SEQ ID NO: 21–23.
- 3.** Anti-PD-1-antistoffet eller den antigenbindende delen ifølge krav 1, hvori antistoffet omfatter en V_H omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 2 og en V_L omfattende aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 3.
- 4.** Anti-PD-1-antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, hvori antistoffet er en IgG₁, eventuelt omfattende en mutasjon i en eller begge tungkjedeaminosyreposisjonene 234 og 235, som er nummerert i henhold til IMGT-nummereringsskjemaet, eventuelt hvori én eller begge aminosyrerestene i posisjonene 234 og 235 er mutert til Ala.
- 5.** Anti-PD-1-antistoffet eller den antigenbindende delen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–4, hvori antistoffet eller delen har minst én av de følgende egenskapene:
 - a) binder til human PD-1 med en K_D på 750 pM eller mindre;
 - b) binder til cynomolgus PD-1 med en K_D på 7 nM eller mindre;
 - c) binder til muse-PD-1 med en K_D på 1 nM eller mindre;
 - d) ikke binder til rotte PD-1;
 - e) øker IL-2-utskillelse i en SEB-fullblodsanalyse;
 - f) øker IFN- γ -utskillelse i en enveis blandet lymfocytreaksjonsanalyse;
 - g) hemmer interaksjonen av PD-1 med PD-L1 med minst 60 % ved en konsentrasjon på 10 μ g/ml i en strømningscytometrisk konkurranseanalyse;
 - h) blokkerer binding av PD-L1 og PD-L2 til PD-1 med minst 90 % ved en konsentrasjon på 10 μ g/ml som bestemt av Bio-lags interferometrianalyse; og
 - i) hemmer tumorvekst *in vivo*.

6. Anti-PD-1-antistoff som omfatter en tungkjede omfattende aminosyresekvensene ifølge SEQ ID NO: 2 og 67 og en lettkjede omfattende aminosyresekvensene ifølge SEQ ID NO: 3 og 68.

7. Farmasøytisk sammensetning omfattende et anti-PD-1-antistoff eller antigenbindende del ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6 og et farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff, eventuelt videre omfattende et kjemoterapeutisk middel, et anti-neoplastisk middel, et anti-angiogent middel, en tyrosinkinasehemmer eller en PD-1-reaksjonsveihemmer.

8. Isolert nukleinsyremolekyl omfattende en nukleotidsekvens som koder for tungkjeden eller en antigenbindende del derav, eller en nukleotidsekvens som koder for lettkjeden eller en antigenbindende del derav, eller begge deler, av anti-PD-1-antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6.

9. Vektor omfattende det isolerte nukleinsyremolekylet ifølge krav 8, hvori vektoren videre omfatter en ekspresjonskontrollsekvens.

10. Vertscelle omfattende en nukleotidsekvens som koder for tungkjeden eller en antigenbindende del derav, og en nukleotidsekvens som koder for lettkjeden eller en antigenbindende del derav, av anti-PD-1-antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6.

11. Fremgangsmåte for å fremstille et anti-PD-1-antistoff eller en antigenbindende del derav, omfattende å tilveiebringe en vertscelle ifølge krav 10, å dyrke vertscellen under forhold egnet for ekspresjon av antistoffet eller delen, og å isolere det resulterende antistoffet eller delen.

12. Bispesifikt bindingsmolekyl som har bindingsspesifisiteten til et anti-PD-1-antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6 og bindingsspesifisiteten til et annet, distinkt antistoff.

13. Anti-PD-1-antistoff eller antigenbindende del ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6, en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 7, eller et bispesifikt bindingsmolekyl ifølge krav 12, for anvendelse for å øke immuniteten hos en pasient med behov derav.

14. Anti-PD-1-antistoff eller antigenbindende del ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6, en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 7, eller et bispesifikt bindingsmolekyl ifølge krav 12, for anvendelse ved behandling av kreft hos en pasient.

15. Anti-PD-1-antistoffet eller den antigenbindende delen, farmasøytisk sammensetning eller bispesifikt bindingsmolekyl for anvendelse ifølge krav 14, hvori kreften har sin opprinnelse i et vev valgt fra gruppen som består av hud, lunge, tarm, eggstokk, hjerne, prostata, nyre, bløtvev, hematopoietisk system, hode og hals, lever, blære, bryst, mage, livmor og bukspyttkjertel.

16. Anti-PD-1-antistoffet eller den antigenbindende delen, farmasøytisk sammensetning eller bispesifikt bindingsmolekyl for anvendelse ifølge krav 14, hvori kreften er valgt fra gruppen som består av fremskreden eller metastatisk melanom, ikke-småcellet lungekreft, plateepitelkreft i hode og hals, nyrecellekarsinom og Hodgkins lymfom.

17. Anti-PD-1-antistoff eller antigenbindende del, farmasøytisk sammensetning eller bispesifikt bindingsmolekyl for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 13–16, hvori antistoffet eller den antigenbindende delen, den farmasøytiske sammensetningen eller det bispesifikke bindingsmolekylet administreres med et kjemoterapeutisk middel, et anti-neoplastisk middel, et anti-angiogent middel, en tyrosinkinasehemmer eller en PD-1-reaksjonsveihemmer.