



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3370768 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/18 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C12N 15/13 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.05.30
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.01.12
(86)	European Application Nr.	16862773.5
(86)	European Filing Date	2016.11.01
(87)	The European Application's Publication Date	2018.09.12
(30)	Priority	2015.11.03, US, 201562250095 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
	Designated Extension States:	BA ; ME
	Designated Validation States:	MA ; MD
(73)	Proprietor	Janssen Biotech, Inc., 800/850 Ridgeview Drive, Horsham, PA 19044, USA
(72)	Inventor	VERONA, Raluca, 1400 McKean Road, Spring House, Pennsylvania 19477, USA POWERS, Gordon, 1400 McKean Road, Spring House, Pennsylvania 19477, USA SABINS, Nina Chi, 1400 McKean Road, Spring House, Pennsylvania 19477, USA DEANGELIS, Nikki A., 1400 McKean Road, Spring House, Pennsylvania 19477, USA SANTULLI-MAROTTO, Sandra, 169 Harbor Way, San Francisco, California 94080, USA WIEHAGEN, Karla R., 1400 McKean Road, Spring House, Pennsylvania 19477, USA WU, Sheng-Jiun, 1400 McKean Road, Spring House, Pennsylvania 19477, USA FERRANTE, Catherine, 1400 McKean Road, Spring House, Pennsylvania 19477, USA UBANI, Enrique-Zudaire, 1400 McKean Road, Spring House, Pennsylvania 19477, USA
(74)	Agent or Attorney	AWA NORWAY AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54) Title **ANTIBODIES SPECIFICALLY BINDING PD-1 AND THEIR USES**

(56) References

Cited:

- WO-A2-2014/194302, US-A1- 2006 222 645, US-A1- 2012 114 652, US-A1- 2005 215 770, WO-A2-2014/179664, US-A1- 2015 183 874, US-A1- 2012 017 292, US-A1- 2010 260 754, US-A1- 2004 133 357, US-A1- 2003 226 155, WO-A1-2015/112900, WO-A1-2015/112800, US-A1- 2012 108 795, US-A1- 2014 112 915, US-A1- 2003 040 044, US-A1- 2007 048 315, US-A1- 2014 322 218, WO-A1-2012/061448, US-A1- 2003 096 977, US-A1- 2009 220 485, US-A1- 2015 165 025, WO-A1-2016/210223, US-A1- 2005 009 136
- CHIEN N C ET AL: "Significant structural and functional change of an antigen-binding site by a distant amino acid substitution: Proposal of a structural mechanism", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, US, vol. 86, no. 14, 1 January 1989 (1989-01-01), pages 5532-5536, XP009187738, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/PNAS.86.14.5532
- SWAIKA ABHISEK ET AL: "Current state of anti-PD-L1 and anti-PD-1 agents in cancer therapy", MOLECULAR IMMUNOLOGY, PERGAMON, GB, vol. 67, no. 2, 5 March 2015 (2015-03-05), pages 4-17, XP029246897, ISSN: 0161-5890, DOI: 10.1016/J.MOLIMM.2015.02.009
- BORCH TROELS H ET AL: "Reorienting the immune system in the treatment of cancer by using anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies", DRUG DISCOVERY TODAY, vol. 20, no. 9, September 2015 (2015-09), pages 1127-1134, XP002791774,
- 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, XP055563054, US ISSN: 2326-6066, DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0040
- J. MCDERMOTT ET AL: "Pembrolizumab: PD-1 inhibition as a therapeutic strategy in cancer", DRUGS OF TODAY, vol. 51, no. 1, 1 January 2015 (2015-01-01), page 7, XP55316850, ES ISSN: 1699-3993, DOI: 10.1358/dot.2015.51.1.2250387
- RUDIKOFF S ET AL: "Single amino acid substitution altering antigen-binding specificity", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, US, vol. 79, 1 March 1982 (1982-03-01), pages 1979-1983, XP007901436, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/PNAS.79.6.1979
- Bj Kobrin ET AL: "A V region mutation in a phosphocholine-binding monoclonal antibody results in loss of antigen binding", The Journal of Immunology, 15 March 1991 (1991-03-15), page 2017, XP055277424, UNITED STATES Retrieved from the Internet:
URL:<http://www.jimmunol.org/content/146/6/2017.full.pdf>
- R. MOREIRA DA SILVA: "Nivolumab: Anti-PD-1 monoclonal antibody cancer immunotherapy", DRUGS OF THE FUTURE, vol. 39, no. 1, 1 January 2014 (2014-01-01), pages 15-24, XP55199597, ES ISSN: 0377-8282, DOI: 10.1358/dof.2014.039.01.2103754
- WINKLER K ET AL: "Changing the antigen binding specificity by single point mutations of an anti-p24 (HIV-1) antibody", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, THE AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS, US, vol. 165, no. 8, 15 October 2000 (2000-10-15), pages 4505-4514, XP002579393, ISSN: 0022-1767
- FAGHFURI ELNAZ ET AL: "Nivolumab and pembrolizumab as immune-modulating monoclonal antibodies targeting the PD-1 receptor to treat melanoma", EXPERT REVIEW OF ANTICANCER THERAPY, FUTURE DRUGS LTD, UK, vol. 15, no. 9, 1 January 2015 (2015-01-01), pages 981-993, XP009194371, ISSN: 1744-8328, DOI: 10.1586/14737140.2015.1074862
- PANKA D J ET AL: "Defining the structural correlates responsible for loss of arsonate affinity in an Id<CR> antibody isolated from an autoimmune mouse", MOLECULAR IMMUNOLOGY, PERGAMON, GB, vol. 30, no. 11, 1 August 1993 (1993-08-01), pages 1013-1020, XP023969623, ISSN: 0161-5890, DOI: 10.1016/0161-5890(93)90126-V [retrieved on 1993-08-01]
- LOTE HAZEL ET AL: "PD-1 and PD-L1 blockade in gastrointestinal malignancies", CANCER TREATMENT REVIEWS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 41, no. 10, 21 September 2015 (2015-09-21), pages 893-903, XP029315368, ISSN: 0305-7372, DOI: 10.1016/J.CTRV.2015.09.004

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. Isolert antagonistisk antistoff som spesifikt binder PD-1 eller et antigen-bindende parti derav, omfattende en tungkjede-variabel region (VH) med SEQ ID NO: 48 og en lettkjede-variabel region (VL) med SEQ ID NO: 56.
- 5 2. Antistoff eller antigen-bindende parti derav ifølge krav 1, omfattende en tung kjede (HC) med SEQ ID NO: 72 og en lett kjede (LC) med SEQ ID NO: 73.
3. Antistoff eller antigen-bindende parti derav ifølge krav 1, hvor antistoffet har én, to eller tre av de følgende egenskaper:
 - 10 a) forsterker aktivering av antigenspesifikke CD4+ eller CD8+ T-celler på doseavhengig måte, hvor aktiveringen måles ved bruk av et cytomegalovirusantigen-recall assay (CMV-assay) slik som det ble beskrevet i eksempel 1;
 - b) binder humant PD-1 med en KD-verdi under 1 nM, hvor KD-verdien måles ved bruk av ProteOn XPR36-system ved +25°C;
 - 15 c) binder cynomolgus-PD-1 med SEQ ID NO: 3 med en KD-verdi under 1 nM, hvor KD-verdien måles ved bruk av ProteOn XPR36-system ved +25°C.
4. Antistoff eller antigen-bindende parti derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor antistoffet er humant.
- 20 5. Antistoff eller antigen-bindende parti derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvor antistoffet er:
 - a) en IgG4-isotype;
 - b) en IgG1-isotype;
 - c) en IgG2-isotype;
 - 25 d) en IgG3-isotype;
 - e) en IgG4-isotype omfattende en S228P-substitusjon;
 - f) en IgG1-isotype omfattende L234A-, L235A-, G237A-, P238S-, H268A-, A330S- og P331S-substitusjoner;
 - g) en IgG2-isotype omfattende V234A-, G237A-, P238S-, H268A-, V309L-,
30 A330S- og P331S-substitusjoner;

- h) en IgG4-isotype omfattende F234A-, L235A-, G237A-, P238S- og Q268A-substitusjoner;
- i) en IgG1-isotype omfattende L234A-, L235A- eller L234A- og L235A-substitusjoner;
- 5 j) en IgG4-isotype omfattende F234A-, L235A- eller F234A- og L235A-substitusjoner;
- k) en IgG2-isotype omfattende en V234A-substitusjon; eller
- l) en IgG4-isotype omfattende S228P-, F234A- og L235A-substitusjoner,

hvor nummereringen av residuene er i henhold til EU Index.

- 10 6. Antistoff eller antigen-bindende parti derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor antistoffet er et bispesifikt antistoff, som valgfritt binder PD-L1 (SEQ ID NO: 5), PD-L2 (SEQ ID NO: 8), LAG-3 (SEQ ID NO: 293), TIM-3 (SEQ ID NO: 138), CEACAM-1 (SEQ ID NO: 296), CEACAM-5 (SEQ ID NO: 307), OX-40 (SEQ ID NO: 279), GITR (SEQ ID NO: 271), CD27 (SEQ ID NO: 280), VISTA (SEQ ID NO: 286), CD137 (SEQ ID NO: 281), TIGIT (SEQ ID NO: 301) eller CTLA-4 (SEQ ID NO: 292).

7. Farmasøytisk sammensetning omfattende et antistoff eller et antigen-bindende parti derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

- 20 8. Polynukleotid:

- a) som koder for VH med SEQ ID NO: 48 og VL med SEQ ID NO: 56;
- b) som koder for HC med SEQ ID NO: 72 og LC med SEQ ID NO: 73; eller
- c) omfattende polynukleotidsekvenser med SEQ ID NO: 196 og 197.

9. Vektor omfattende polynukleotidet ifølge krav 8.

- 25 10. Vertscelle omfattende:

- a) en vektor ifølge krav 9; eller
- b) et polynukleotid som koder for VH med SEQ ID NO: 48 eller HC med SEQ ID NO: 72, eller omfattende polynukleotidsekvensen med SEQ ID NO: 196; og

- c) et polynukleotid som koder for VL med SEQ ID NO: 56 eller LC med SEQ ID NO: 73, eller omfattende polynukleotidsekvensen med SEQ ID NO: 197.

11. Fremgangsmåte for å produsere et antagonistisk antistoff som spesifikt binder PD-1, eller et antigen-bindende parti derav, omfattende å dyrke en vertscelle ifølge krav 10 under tilstander hvor antistoffet eller det antigen-bindende parti derav uttrykkes, og isolere antistoffet eller det antigen-bindende parti derav som ble produsert av vertscellen.
12. Isolert antistoff eller antigen-bindende parti derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6 eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 7 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av kreft i et individ.
13. Isolert antistoff eller antigen-bindende parti derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, eller farmasøytisk sammensetning ifølge krav 7, for anvendelse ifølge krav 12, hvor krefttypen er
- (a) en fast svulst, for eksempel et melanom, lungekreft, skvamøs ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), ikke-skvamøs NSCLC, kolorektal kreft, prostatakreft, kastrasjonsresistent prostatakreft, magekreft, ovariekreft, gastrisk kreft, leverkreft, bukspyttkjertelkreft, skjoldbruskkjertelkreft, plateepitelkarsinom i hode og nakke, karsinomer i spiserøret eller mage-tarmkanalen, brystkreft, egglederkreft, hjernekreft, urinrørskreft, genitourinær kreft, endometriose, livmorhalskreft eller metastatisk lesjon av kreft; eller
- (b) en hematologisk ondartethet, for eksempel et lymfom, et myelom eller leukemi.
14. Antistoff eller antigen-bindende parti derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 7, for anvendelse i en fremgangsmåte for å forsterke en immunrespons i et individ som har behov for det, over et tilstrekkelig langt tidsrom til å forsterke immunresponsen, valgfritt hvor individet har kreft eller en viral infeksjon.
15. Antistoff eller antigen-bindende parti derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 7, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 12-14, hvor antistoffet, det antigen-bindende

parti derav eller den farmasøytiske sammensetning administreres i kombinasjon med et andre terapeutisk middel, valgfritt hvor:

- (A) antistoffet eller det antigen-bindende parti derav og det andre terapeutiske middel administreres samtidig, sekvensielt eller atskilt, og/eller
- (B) det andre terapeutiske middel er:
- a) et standard legemiddel for behandling av en fast svulsten eller en hematologisk ondartethet, hvor standardmedisinen er anastrozol, bicalutamid, bleomycinsulfat, busulfan, busulfaninjeksjon, capecitabin, N4-pentoksykarbonyl-5-deoksy-5-fluorocytidin, karboplatin, karmustin, klorambucil, cisplatin, kladribin, cyklofosfamid, cytarabin, cytosinarabinosid, cytarabinliposomininjeksjon, dacarbazin, daktinomycin, daunorubicinhydroklorid, daunorubicincitratliposomininjeksjon, deksametason, docetaxel, doksorubicinhydroklorid, etoposid, fludarabinfosfat, 5-fluorouracil, flutamid, tezacitibin, gemcitabin (difluordeoksycytidin), hydroksyurea, idarubicin, ifosfamid, irinotekan, L-asparaginase, leukovorinkalsium, melfalan, 6-merkaptopurin, metotreksat, mitoksantron, paklitaxel, phoenix, pentostatin, polifeprosan 20 med karmustinimplantat, tamoxifencitrat, teniposid, 6-tioguanin, thiotepa, tirapazamin, topotekanhydroklorid for injeksjon, vinblastin, vinkristin, vinorelbin, Ibrutinib, idelalisib eller brentuximabvedotin;
- b) en agonist av CD86 (SEQ ID NO: 264), CD80 (SEQ ID NO: 265), CD28 (SEQ ID NO: 266), ICOS (SEQ ID NO: 267), ICOS-ligand (SEQ ID NO: 268), TMIGD2 (SEQ ID NO: 269), CD40 (SEQ ID NO: 270), GITR (SEQ ID NO: 271), 4-1BB-ligand (SEQ ID NO: 271), OX40-ligand (SEQ ID NO: 272), CD70 (SEQ ID NO: 274), CD40L (SEQ ID NO: 275), TNFRSF25 (SEQ ID NO: 264), LIGHT (SEQ ID NO: 277), GITR-ligand (SEQ ID NO: 278), OX-40 (SEQ ID NO: 279), CD27 (SEQ ID NO: 280), CD137 (SEQ ID NO: 281), NKG2D (SEQ ID NO: 282), CD48 (SEQ ID NO: 283), CD226 (SEQ ID NO: 284), eller MICA (SEQ ID NO: 285);
- c) en hemmer av PD-1 (SEQ ID NO: 1), PD-L1 (SEQ ID NO: 5), PD-L2 (SEQ ID NO: 8), VISTA (SEQ ID NO: 286), BTNL2 (SEQ ID NO: 287), B7-H3 (SEQ ID NO: 288), B7-H4 (SEQ ID NO: 289), HVEM (SEQ ID NO: 290), HHLA2 (SEQ ID NO: 291), CTLA-4 (SEQ ID

- 5 NO: 292), LAG-3 (SEQ ID NO: 293), TIM-3 (SEQ ID NO: 138), BTLA (SEQ ID NO: 294), CD160 (SEQ ID NO: 295), CEACAM-1 (SEQ ID NO: 296), LAIR1 (SEQ ID NO: 297), TGF β (SEQ ID NO: 298), IL-10 (SEQ ID NO: 299), CD96 (SEQ ID NO: 300), TIGIT (SEQ ID NO: 301), NKG2A (SEQ ID NO: 302), CD112 (SEQ ID NO: 303), CD47 (SEQ ID NO: 304), SIRPA (SEQ ID NO: 305) eller CD244 (SEQ ID NO: 306);
- 10 d) et antagonistisk antistoff som spesifikt binder TIM-3;
e) et antagonistisk antistoff som spesifikt binder TIM-3, omfattende VH og VL av
- 15 i) henholdsvis SEQ ID NO: 145 og 155;
ii) henholdsvis SEQ ID NO: 146 og 156;
iii) henholdsvis SEQ ID NO: 148 og 157;
iv) henholdsvis SEQ ID NO: 147 og 155;
v) henholdsvis SEQ ID NO: 149 og 158;
vi) henholdsvis SEQ ID NO: 150 og 159;
vii) henholdsvis SEQ ID NO: 151 og 160;
viii) henholdsvis SEQ ID NO: 152 og 161;
ix) henholdsvis SEQ ID NO: 153 og 162;
- 20 x) henholdsvis SEQ ID NO: 154 og 163; eller
xi) henholdsvis SEQ ID NO: 172 og 173;
- f) en hemmer av fibroblast-vekstfaktorreceptor (FGFR);
g) en vaksine;
h) et agonistisk antistoff som spesifikt binder GITR;
- 25 i) et agonistisk antistoff som spesifikt binder OX40;
j) et agonistisk antistoff som spesifikt binder OX40, omfattende VH og VL med henholdsvis SEQ ID NO: 309 og 310;
k) et agonistisk antistoff som spesifikt binder OX40, omfattende VH og VL med henholdsvis SEQ ID NO: 311 og 312;
- 30 l) et agonistisk antistoff som spesifikt binder CD137;
m) strålingsterapi; eller
n) kirurgi.