



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3473648 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
A61P 31/20 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
C07K 16/22 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.09.13
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.06.02
(86)	European Application Nr.	18206830.4
(86)	European Filing Date	2015.01.23
(87)	The European Application's Publication Date	2019.04.24
(30)	Priority	2014.01.23, US, 201461930582 P 2014.12.09, US, 201462089549 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
(62)	Divided application	EP3097120, 2015.01.23
(73)	Proprietor	Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA
(72)	Inventor	PAPADOPOULOS, Nicholas, J., c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA MURPHY, Andrew, J., c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA THURSTON, Gavin, c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA IOFFE, Ella, c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA BUROVA, Elena, c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA

(74) Agent or Attorney ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **HUMAN ANTIBODIES TO PD-L1**

(56) References

Cited: WO-A1-2010/077634

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/>

3473648

Patentkrav

1. Isolert antistoff eller antigenbindende fragment derav, som binder til humant programmert død-ligand 1 (PD-L1)-protein, hvor (a) antistoffet eller det antigenbindende fragment omfatter en variabel region av den tunge kjede (HCVR) med minst 90% identitet med SEQ ID NO: 82 og en variabel region av den lette kjede med minst 90% identitet med SEQ ID NO: 90 og/eller (b) antistoffet eller det antigenbindende fragment omfatter en variabel region av den tunge kjede (HCVR) av SEQ ID NO: 82 med 10 eller færre konservative aminosyresubstitusjoner og en variabel region av den lette kjede (LCVR) av SEQ ID NO: 90 med 10 eller færre konservative aminosyresubstitusjoner;
- hvor det isolerte antistoff eller antigenbindende fragment derav binder monomer PD-L1 ved 25°C med en K_D på mindre enn 100 pM som målt under anvendelse av overflateplasmonresonans.
2. Isolert antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge krav 1, hvor:
- (a) HCVR-en har minst 95% identitet med SEQ ID NO: 82 og/eller LCVR-en har minst 95% identitet med SEQ ID NO: 90; eller
- (b) HCVR-en har minst 98% identitet med SEQ ID NO: 82 og/eller LCVR-en har minst 98% identitet med SEQ ID NO: 90.
3. Isolert antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge krav 1, som omfatter en HCVR av SEQ ID NO: 82 med åtte eller færre, seks eller færre, fire eller færre eller to konservative aminosyresubstitusjoner og/eller en LCVR av SEQ ID NO: 90 med åtte eller færre, seks eller færre, fire eller færre eller to konservative aminosyresubstitusjoner.
4. Isolert antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge krav 1, som omfatter en HCVR av SEQ ID NO: 82 med én addisjon, delesjon eller substitusjoner og/eller en LCVR av SEQ ID NO: 90 med én addisjon, delesjon eller substitusjon, valgfritt hvor substitusjonen(e) er konservative aminosyresubstitusjoner.

3473648

5. Isolert antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, som omfatter en HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3-sekvenskombinasjon av SEQ ID NOS: 84/86/88/92/94/96.

5

6. Isolert antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, som utviser biologisk aktivitet som i det vesentlige er ekvivalent med et antistoff som omfatter et HCVR/LCVR-sekvenspar av SEQ ID NOs: 82/90.

10

7. Isolert antistoff eller antigenbindende fragment ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, som:

- (a) blokkerer PD-1-indusert T-celle-nedregulering og/eller redder T-celle-signalisering i et T-celle/APC-luciferase-reporter-assay;
- 15 (b) stimulerer T-celle-proliferasjon og -aktivitet i et blandet lymfocytreaksjonsassay;
- (c) øker IL-2- og/eller interferon-gamma-sekresjon i et blandet lymfocytreaksjonsassay; og/eller
- (d) undertrykker tumorvekst og øker overlevelse hos individer med kreft.

20

8. Isolert antistoff eller antigenbindende fragment ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, som:

- (a) binder dimer PD-L1 ved 25°C med en K_D på mindre enn cirka 15 pM, som målt under anvendelse av overflateplasmonresonans;
- 25 (b) blokkerer PD-L1-binding til PD-1 med en IC_{50} -verdi på mindre enn cirka 770 pM som bestemt under anvendelse av et ELISA-basert immunoassay; og/eller
- (c) blokkerer PD-L1-binding til B7-1 med en IC_{50} -verdi på mindre enn cirka 10 nM som bestemt under anvendelse av et ELISA-basert immunoassay.

30

9. Isolert antistoff antigenbindende fragment derav ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor antistoffet eller det antigenbindende fragment derav omfatter en IgG1- eller IgG4-isotype.

3473648

10. Isolert antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor antistoffet eller det antigenbindende fragment derav er et multispesifikt antigenbindende molekyl.

5 **11.** Farmasøytisk sammensetning som omfatter et isolert antistoff eller et antigenbindende fragment derav som binder til PD-L1 ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, og en farmasøytisk akseptabel bærer eller et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel.

10 **12.** Isolert polynukleotidmolekyl som koder et antistoff eller et antigenbindende fragment som anført i et hvilket som helst av kravene 1-10; en vektor som omfatter nevnte polynukleotid; eller en celle som uttrykker nevnte vektor.

15 **13.** Isolert antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10 eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 11 for anvendelse i forsterkning av en immunrespons hos et individ eller for forsterkning av T-celle-aktivering hos et individ, valgfritt hvor individet har en tumor eller individet har en virusinfeksjon, slik som en HIV-, HBV-, HCV-, HPV-, LCMV- eller SIV-infeksjon.

20 **14.** Isolert antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10 eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 11 for anvendelse i en fremgangsmåte for å hemme veksten av en tumor eller en tumorcelle, valgfritt hvor tumoren omfatter nyrecellekarsinom, hjernekreft, plateepitelkarsinom i hode og hals, magekreft, nyrekreft, brystkreft, eggstokkreft, prostatakreft, ikke-småcellet
25 lungekreft, kolorektalkreft, multiple myelomer eller melanom.

30 **15.** Isolert antistoff, antigenbindende fragment derav eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 14, hvor antistoffet eller det antigenbindende fragment derav, eller den farmasøytiske sammensetning som omfatter antistoffet eller det antigenbindende fragment derav, er ment for administrasjon til individet i kombinasjon med et andre terapeutisk middel, valgfritt hvor det andre terapeutiske middel omfatter et NSAID, et kortikosteroid, et antistoff til en T-celle-co-hemmer, et antistoff til et tumorspesifikt antigen, et antistoff til PD-

3473648

1, en indoleamin-2,3-dioksygenase-hemmer, en Ang2-hemmer, en kreftvaksine, en EGFR-hemmer, en TGF β -hemmer, et kosttilskudd, slik som en antioksidant, en VEGF-antagonist, slik som et anti-VEGF-antistoff, en småmolekylær kinasehemmer av VEGF-reseptor eller et VEGF-hemmende fusjonsprotein, kirurgi, stråling, et
5 kjemoterapeutisk middel, et cytotoxisk middel eller en kombinasjon derav.

16. Isolert antistoff, antigenbindende fragment derav eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 13-15, hvor:

- 10 (a) antistoffet eller det antigenbindende fragment derav er ment for administrasjon subkutan, intravenøst, intradermalt, intraperitonealt, oralt, intramuskulært eller intrakranielt; eller
- (b) antistoffet eller det antigenbindende fragment er ment for administrasjon i en dose på cirka 0,1 mg/kg kroppsvekt til cirka 60 mg/kg kroppsvekt av individet.

15

17. Fremgangsmåte for fremstilling av et anti-PD-L1-antistoff eller antigenbindende fragment derav, idet nevnte fremgangsmåte omfatter å dyrke cellen ifølge krav 12 under betingelser som tillater fremstilling av antistoffet eller fragmentet, og gjenvinning av det således fremstilte antistoff eller fragment.