



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3485903 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/00 (2006.01)
C12P 21/08 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45) Translation Published 2023.03.20

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2022.11.16

(86) European Application Nr. 18197338.9

(86) European Filing Date 2012.09.24

(87) The European Application's Publication Date 2019.05.22

(30) Priority 2011.09.23, US, 201161538454 P
2012.02.10, US, 201261597409 P
2012.08.24, US, 201261692978 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 EP2758073, 2012.09.24

(73) Proprietor Mereo BioPharma 5, Inc., 800 W El Camino Real Suite 180, Mountain View, CA 94040, USA

(72) Inventor GURNEY, Austin L., 946 Diamond Street, San Francisco, CA 94114, USA
SATO, Aaron Ken, 1640 Coronado Way, Burlingame, CA 94010, USA
BOND, Christopher John, 511 30th Avenue, San Mateo, CA 94403, USA

(74) Agent or Attorney Cosmovici Intellectual Property, Rue du Commerce 4, 1204 GENÈVE, Sveits

(54) Title **VEGF/DLL4 BINDING AGENTS AND USES THEREOF**

(56) References Cited: WO-A2-2008/042236
US-A1- 2011 165 162
WO-A2-2010/129304
US-A1- 2010 076 178
WO-A1-2012/068098
WO-A1-2011/047383
SMITH D C ET AL: "222 A first-in-human, phase I trial of the anti-DLL4 antibody (OMP-21M18) targeting cancer stem cells (CSC) in patients with advanced solid tumors", EUROPEAN JOURNAL OF CANCER. SUPPLEMENT, PERGAMON, OXFORD, GB, vol. 8, no. 7, 1 November 2010 (2010-11-01), page 73, XP027497910, ISSN: 1359-6349, DOI: 10.1016/S1359-6349(10)71927-3 [retrieved on 2010-11-01]

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/>

EP 3 485 903

Patentkrav

1. Bispesifikt antistoff omfattende:

5

- a) første antigenbindende sted som spesifikt binder human (VEGF), og
- b) andre antigenbindende sted som spesifikt binder human DLL4,

hvor det første antigenbindende stedet omfatter en tungkjede CDR1
10 omfattende NYWMH (SEQ ID NO:17), en tungkjede CDR2 omfattende
DINPSNGRTSYKEKFKR (SEQ ID NO:18) og en tungkjede CDR3 omfattende
HYDDKYYPLMDY (SEQ ID NO:19);

hvor det andre antigenbindende stedet omfatter en tungkjede CDR1
omfattende TAYYIH (SEQ ID NO:13), en tungkjede CDR2 omfattende
15 YIX₁X₂YX₃X₄ATNYNQKFKG (SEQ ID NO:80), hvor X₁ er serin eller alanin, X₂ er serin,
asparagin eller glysin, X₃ er asparagin eller lysin, og X₄ er glysin, arginin eller aspartinsyre, og
en tungkjede CDR3 omfattende RDYDYDVGMDY (SEQ ID NO:16); og

hvor både det første og andre antigenbindende stedet omfatter en
lettkjede CDR1 omfattende RASESVDNYGISFMK (SEQ ID NO:20), en lettkjede CDR2
20 omfattende AASNQGS (SEQ ID NO:21) og en lettkjede CDR3 omfattende QQSKEVPWTFGG
(SEQ ID NO:22); og

hvor det bispesifikke antistoffet er et IgG-antistoff.

2. Det bispesifikke antistoffet ifølge krav 1, som omfatter:

25

(a) første variabel tungkjederegion med minst 90 % sekvensidentitet med SEQ ID
NO:11;

(b) andre variabel tungkjederegion med minst 90 % sekvensidentitet med SEQ ID
NO:64; og

30

(c) første og andre variabel lettkjederegion med minst 90 % sekvensidentitet med
SEQ ID NO:12.

3. Bispesifikt antistoff som spesifikt binder human VEGF og human DLL4, omfattende et
tungkjede av SEQ ID NO: 7, et tungkjede av SEQ ID NO:62 og to lettkjeder av SEQ ID
35 NO: 8.

EP 3 485 903

4. Bispesifikt antistoff som spesifikt binder human VEGF og human DLL4, omfattende et tungkjede som kodes av nukleotidsekvensen til SEQ ID NO: 33, et tungkjede som kodes av nukleotidsekvensen til SEQ ID NO: 72, og et lettkjede som kodes av nukleotidsekvensen til SEQ ID NO: 34.
- 5
5. Det bispesifikke antistoffet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori det andre antigenbindende stedet binder et N-terminalfragment av human DLL4 (aminosyrer 1-191 av SEQ ID NO:24).
- 10
6. Det bispesifikke antistoffet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori det andre antigenbindende stedet binder en epitop omfattende aminosyrer 40-47 og/eller aminosyrer 113-120 av SEQ ID NO:25.
- 15
7. Det bispesifikke antistoffet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori det første antigenbindende stedet binder human VEGF til en K_D på omtrent 100 nM eller mindre og det andre antigenbindende stedet binder human DLL4 med en K_D på omtrent 100 nM eller mindre.
- 20
8. Celle omfattende og som fremstiller det bispesifikke antistoffet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7.
- 25
9. Isolert polynukleotidmolekyl omfattende et polynukleotid som koder et bispesifikt antistoff ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7, vektor omfattende det isolerte polynukleotidet eller celle omfattende det isolerte polynukleotidet eller vektoren.
- 30
10. Farmasøytisk sammensetning omfattende det bispesifikke antistoffet ifølge hvilket som helst krav 1 til 7 og en farmasøytisk akseptabel bærer.
- 30
11. Bispesifikt antistoff ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7, til anvendelse i en fremgangsmåte for å modulere angiogenese hos en person, inhibere tumorvekst hos en person, redusere hyppigheten av kreftstamceller i en tumor hos en person eller behandling av kreft hos en person, omfattende administrasjon av en terapeutisk effektiv mengde bispesifikt antistoff til en person.
- 35
12. Bispesifikt antistoff til anvendelse ifølge krav 11, hvori kreften eller tumor velges fra gruppen bestående av kolorektal kreft eller tumor, kolonkreft eller tumor, eggstokkreft eller tumor, bukspyttkjertelkreft eller tumor, lungekreft eller tumor, leverkreft eller tumor,

EP 3 485 903

brystkreft eller tumor, nyrekreft eller tumor, prostatakreft eller tumor, gastrointestinalkreft eller tumor, melanom, cervikal kreft eller tumor, blærekreft eller tumor, glioblastom og kreft eller tumor i hode og hals.

- 5 **13.** Bispesifikt antistoff til anvendelse ifølge krav 11 eller krav 12, som videre omfatter administrasjon av et andre terapeutisk middel, eventuelt et kjemoterapeutikum eller et andre antistoff.
- 10 **14.** Farmasøytisk sammensetning til anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle kreft og/eller inhibere tumorvekst hos en person, hvori den farmasøytiske sammensetningen omfatter et bispesifikt antistoff som spesifikt binder human VEGF og human DLL4, omfattende et tungkjede av SEQ ID NO: 7, et tungkjede av SEQ ID NO:62 og to lettkjeder av SEQ ID NO: 8, og en farmasøytisk bærer.