



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3882275 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07K 16/46 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

C07K 16/22 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

C12N 15/13 (2006.01)

G01N 33/68 (2006.01)

G01N 33/74 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.11.11
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.09.18
(86)	European Application Nr.	19853809.2
(86)	European Filing Date	2019.08.30
(87)	The European Application's Publication Date	2021.09.22
(30)	Priority	2018.08.30, CN, 201811002548
(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	Akeso Biopharma, Inc., 6 Shennong Road Torch Development Zone, Zhongshan, Guangdong 528437, Kina
(72)	Inventor	LI, Baiyong, 6 Shennong Road, Torch Development Zone, Zhongshan, Guangdong 528437, Kina XIA, Yu, 6 Shennong Road, Torch Development Zone, Zhongshan, Guangdong 528437, Kina WANG, Zhongmin Maxwell, 6 Shennong Road, Torch Development Zone, Zhongshan, Guangdong 528437, Kina ZHANG, Peng, 6 Shennong Road, Torch Development Zone, Zhongshan, Guangdong 528437, Kina
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **ANTI-PD-1 AND ANTI-VEGFA BIFUNCTIONAL ANTIBODY, PHARMACEUTICAL COMPOSITION THEREOF AND USE THEREOF**

(56) References
Cited:

WO-A1-2013/181452

WO-A1-2017/165681

WO-A1-2018/036472

CN-A- 105 175 545

CN-A- 106 519 034

CN-A- 106 967 172

CN-A- 109 053 895

US-A1- 2012 114 649

US-A1- 2017 275 353

US-A1- 2017 275 375

SUN, Z.J. ET AL.: "A Novel Bispecific C-MET/PD-1 Antibody with Therapeutic Potential in Solid Cancer", ONCOTARGET, vol. 8, no. 17, 14 March 2017 (2017-03-14), pages 29067 - 29079, XP055689947, DOI: 10.18632/oncotarget.16173

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. Et bispesifikt antistoff, omfattende:

en første proteinfunksjonell region rettet mot VEGFA, og
en andre proteinfunksjonell region rettet mot PD-1;
hvor:

den første funksjonelle proteinregionen er et anti-VEGFA-antistoff eller et antigenbindende fragment derav, hvori anti-VEGFA-antistoffet eller et antigenbindende fragment derav omfatter en tung kjede variabel region omfattende HCDR1-HCDR3 med aminosyresekvenser angitt i SEKV ID NR: 15-17 henholdsvis, og omfatter en lett kjede variabel region omfattende LCDR1-LCDR3 med aminosyresekvenser angitt i SEKV ID NR: 18-20 henholdsvis; og
den andre proteinfunksjonelle regionen er et anti-PD-1-antistoff eller et antigenbindende fragment derav, hvori anti-PD-1-antistoffet eller et antigenbindende fragment derav omfatter en tung kjede variabel region omfattende HCDR1-HCDR3 med aminosyresekvenser angitt i SEKV ID NR: 21-23 henholdsvis, og omfatter en lett kjede variabel region omfattende LCDR1-LCDR3 med aminosyresekvenser angitt i SEKV ID NR: 24-26 henholdsvis.

2. Det bispesifikke antistoffet ifølge krav 1, hvori,

anti-VEGFA-antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav er valgt fra Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, et scFv, et humanisert antistoff, et kimært antistoff og et diastoff;
og/eller,
anti-PD-1-antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav er valgt fra Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, et scFv, et humanisert antistoff, et kimært antistoff og et diastoff.

3. Det bispesifikke antistoffet ifølge krav 1, hvori:

(i) den første proteinfunksjonelle regionen er et immunglobulin, hvori immunglobulinet omfatter en tung kjede variabel region omfattende HCDR1-HCDR3 med aminosyresekvenser angitt i SEKV ID NR: 15-17 henholdsvis, og omfatter en lett kjede variabel region omfattende LCDR1 -LCDR3 med aminosyresekvenser angitt i SEKV ID NR: 18-20 henholdsvis; og
den andre proteinfunksjonelle regionen er en scFv, hvori scFv omfatter en tung kjede variabel region omfattende HCDR1-HCDR3 med aminosyresekvenser angitt i SEKV ID NR: 21-23 henholdsvis, og omfatter en lett kjede variabel region omfattende LCDR1-LCDR3 med aminosyresekvenser angitt i SEKV ID NR: 24-26 henholdsvis, valgfritt hvori aminosyresekvensen til den tung kjede variable regionen til immunglobulinet er angitt i SEKV ID NR: 5, og aminosyresekvensen til den lett kjede variable regionen til immunglobulin er angitt i SEKV ID NR: 7; og
aminosyresekvensen til den tung kjede variable regionen til scFv er angitt i SEKV ID NR: 9, og aminosyresekvensen til den lett kjede variable regionen til scFv er angitt i SEKV ID NR: 11;
eller,

(ii) den første proteinfunksjonelle regionen er en scFv, hvori scFv omfatter en tung kjede variabel region omfattende HCDR1-HCDR3 med aminosyresekvenser angitt i SEKV ID

NR: 15-17 henholdsvis, og omfatter en lett kjede variabel region omfattende LCDR1-LCDR3 med aminosyresekvenser angitt i SEKV ID NR: 18-20 henholdsvis; og

den andre funksjonelle proteinregionen er et immunglobulin, hvori immunglobulinet omfatter en tung kjede variabel region omfattende HCDR1-HCDR3 med aminosyresekvenser angitt i SEKV ID NR: 21-23 henholdsvis, og omfatter en lett kjede variabel region omfattende LCDR1-LCDR3 med aminosyresekvenser angitt i SEKV ID NR: 24-26 henholdsvis, valgfritt hvori aminosyresekvensen til den tung kjede variable regionen til scFv er angitt i SEQ ID NO: 5, og aminosyresekvensen til den lett kjede variable regionen til scFv er angitt i SEQ ID NO: 7; og aminosyresekvensen til den tung kjede variable regionen til immunglobulinet er angitt i SEKV ID NR: 9, og aminosyresekvensen til den lett kjede variable regionen til immunglobulinet er angitt i SEKV ID NR: 11.

4. Det bispesifikke antistoffet ifølge krav 3, hvori:

- (i) immunglobulinet er et IgG, IgA, IgD, IgE eller IgM;
- (ii) det bispesifikke antistoffet omfatter to scFv, og en terminus av hver scFv er koblet til C-terminalen eller N-terminalen til hver av de to tung kjede polypeptidene til immunglobulinet; og/eller
- (iii) hvori immunglobulinet omfatter to par polypeptidkjeder, hvori hvert par omfatter et tung kjede polypeptid og et lett kjede polypeptid.

5. Det bispesifikke antistoffet ifølge krav 3 eller 4, hvori immunglobulinet omfatter en ikke-CDR-region avledet fra et humant antistoff.

6. Det bispesifikke antistoffet ifølge hvilket som helst av kravene 3-5, hvori, immunglobulinet omfatter konstante regioner avledet fra et humant antistoff, valgfritt, hvori de konstante regionene av immunglobulinet er valgt fra konstante regioner av humant IgG1, IgG2, IgG3 og IgG4.

7. Det bispesifikke antistoffet ifølge hvilket som helst av kravene 3-6, hvori, immunglobulinet omfatter en tung kjede konstant region og en lett kjede konstant region, hvori den tung kjede konstante regionen er human Ig gamma-1 kjede C-region eller human Ig gamma-4 kjede C-region, og den lett kjede konstante regionen er human Ig kappa kjede C-regionen.

8. Det bispesifikke antistoffet ifølge hvilket som helst av kravene 1-7, hvori den første og andre proteinfunksjonelle regionen er koblet direkte eller via et bindings-fragment; valgfritt, hvori bindings-fragmentet er (GGGGS)_m, hvori m er et positivt heltall slik som 1, 2, 3, 4, 5 eller 6.

9. Det bispesifikke antistoffet ifølge krav 3, hvori,

den første proteinfunksjonelle regionen som retter seg mot VEGFA er et anti-VEGFA IgG1-immunglobulin og omfatter to par polypeptidkjeder, hvor hvert par omfatter et tung kjede polypeptid og et lett kjede polypeptid, hvori:

- (i) det tung kjede polypeptidet omfatter en tung kjede variabel region omfattende HCDR1-HCDR3 med aminosyresekvenser angitt i SEKV ID NR: 15-17 henholdsvis, og en human Ig gamma-1 kjede C-region; og
- (ii) det lett kjede polypeptidet omfatter en lett kjede variabel region omfattende LCDR1-LCDR3 med aminosyresekvenser angitt i SEKV ID NR: 18-20 henholdsvis, og en human Ig kappa C-region; og

den andre proteinfunksjonelle regionen som retter seg mot PD1 er to anti-PD-1 scFv-er, hvori hver scFv omfatter:

- (i) en tung kjede variabel region omfattende HCDR1-HCDR3 med aminosyresekvenser angitt i SEKV ID NR: 21-23 henholdsvis; og
- (ii) en lett kjede variabel region omfattende LCDR1-LCDR3 med aminosyresekvenser angitt i SEKV ID NR: 24-26 henholdsvis;

hvori den tung kjede variable regionen og den lett kjede variable regionen til hver av anti-PD-1 scFv-ene er koblet med et første bindings-fragment som har aminosyresekvensen angitt i SEKV ID NR: 13; og hvori én terminus av hver anti-PD-1 scFv er koblet til C-terminalen til hvert tung kjede polypeptid av anti-VEGFA IgG1 immunglobulinet via et andre bindings-fragment som har aminosyresekvensen angitt i SEQ ID NO:13.

10. Det bispesifikke antistoffet ifølge krav 1 eller 2, hvori antallet av de første og andre proteinfunksjonelle regionene hver uavhengig er 1, 2 eller flere.

11. Det bispesifikke antistoffet ifølge krav 1 eller 2, hvori,

det bispesifikke antistoffet binder seg til VEGFA-proteinet med en EC_{50} på mindre enn 1 nM, mindre enn 0,5 nM, mindre enn 0,2 nM, mindre enn 0,15 nM eller mindre enn 0,14 nM; hvori EC_{50} detekteres ved indirekte ELISA;

og/eller,

det bispesifikke antistoffet binder seg til PD-1-proteinet med en EC_{50} på mindre enn 1 nM, mindre enn 0,5 nM, mindre enn 0,2 nM, mindre enn 0,17 nM, mindre enn 0,16 nM eller mindre enn 0,15 nM; hvori EC_{50} detekteres ved indirekte ELISA.

12. Et isolert nukleinsyremolekyl, som koder for det bispesifikke antistoffet ifølge hvilket som helst av kravene 1-11.

13. En vektor, omfattende det isolerte nukleinsyremolekylet ifølge krav 12.

14. En vertscelle, omfattende det isolerte nukleinsyremolekylet ifølge krav 12 eller vektoren ifølge krav 13.

15. En fremgangsmåte for fremstilling av det bispesifikke antistoffet ifølge hvilket som helst av kravene 1-11, omfattende: dyrking av vertscellen ifølge krav 14 i en egnet tilstand, og isolering av det bispesifikke antistoffet fra cellekulturene.

16. Et konjugat, omfattende et bispesifikt antistoff og en konjugert del, hvori det bispesifikke antistoffet er det bispesifikke antistoffet ifølge hvilket som helst av kravene 1-11, og den konjugerte delen er en detekterbar markør; valgfritt er den konjugerte delen en radioisotop, en fluorescerende substans, en luminescerende substans, en farget

substans eller et enzym.

17. Et sett, omfattende det bispesifikke antistoffet ifølge hvilket som helst av kravene 1-11 eller konjugatet ifølge krav 16;

hvor settet videre omfatter et andre antistoff som er i stand til spesifikt å binde seg til det bispesifikke antistoffet; valgfritt, hvor det andre antistoffet videre omfatter en detekterbar markør, slik som en radioisotop, en fluorescerende substans, en luminescerende substans, en farget substans eller et enzym.

18. Anvendelse av det bispesifikke antistoffet ifølge hvilket som helst av kravene 1-11 i fremstilling av et sett for detektering av tilstedeværelsen eller nivået av VEGFA og/eller PD-1 i en prøve.

19. En farmasøytisk sammensetning, omfattende det bispesifikke antistoffet ifølge hvilket som helst av kravene 1-11 eller konjugatet ifølge krav 16, og et farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff.

20. Det bispesifikke antistoffet ifølge hvilket som helst av kravene 1-11 eller konjugatet ifølge krav 16 for bruk i forebygging og/eller behandling av en ondartet svulst, hvor den ondartede svulsten valgfritt er valgt fra tykktarmskreft, rektalkreft, lungekreft som f.eks. ikke-småcellet lungekreft, leverkreft, eggstokkreft, hudkreft, gliom, melanom, nyresvulst, prostatakreft, blærekreft, mage-tarmkreft, brystkreft, hjernekreft og leukemi.