



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 4041763 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/22 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2025.06.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2025.02.26
(86)	European Application Nr.	20789105.2
(86)	European Filing Date	2020.10.09
(87)	The European Application's Publication Date	2022.08.17
(30)	Priority	2019.10.11, GB, 201914747 2020.08.24, GB, 202013180
(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	OTTIMO PHARMA LIMITED, c/o Kreston Reeves LLP Innovation House Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9FF, Storbritannia
(72)	Inventor	FINLAY, William James Jonathan, c/o Kreston Reeves LLP Innovation House Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9FF, Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	RWS, RWS Compass House, Vanwall Business Park, Vanwall Road, SL64UB MAIDENHEAD, BERKSHIRE, Storbritannia

(54) Title **PD1 AND VEGFR2 DUAL-BINDING AGENTS**

(56) References
Cited: WO-A1-2013/181452
WO-A1-2015/085847
WO-A1-2019/170885
DAN LU ET AL: "Abstract 572: A novel anti-PDL1 x anti-VEGFR2 bispecific antibody for
enhanced antitumor immunity", IMMUNOLOGY, 15 July 2016 (2016-07-15), GB, pages 572 -
572, XP055761052, ISSN: 0019-2805, DOI: 10.1158/1538-7445.AM2016-572

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. Antistoff som binder seg spesifikt til både PD1 og VEGFR2 eller en antigenbindende del av antistoffet, hvori antistoffet eller den antigenbindende delen omfatter en tungkjedevariabel (VH)-region og en lett kjedevariabel (VL)-region, hvori
 - (a) aminosyresekvensen i VH-regionen omfatter HCDR1 ifølge GFTFSSYMMS (SEQ ID NO:1), HCDR2 ifølge TISGGGSNKYYVDSVKG (SEQ ID NO: 42) og HCDR3 ifølge QLYYFDY (SEQ ID NO:3); og aminosyresekvensen i VL-regionen omfatter LCDR1 ifølge RASQESGIWLS (SEQ ID NO: 39), LCDR2 ifølge TATSLAD (SEQ ID NO: 5) og LCDR3 ifølge QQVSVTPFT (SEQ ID NO:11);
 - (b) aminosyresekvensen i VH-regionen omfatter HCDR1 ifølge GFTFSSYMMS (SEQ ID NO:1), HCDR2 ifølge TISGGGSNKYYVDSVKG (SEQ ID NO: 42) og HCDR3 ifølge QLYYFDY (SEQ ID NO:3); og aminosyresekvensen i VL-regionen omfatter LCDR1 ifølge RASQESGIWLS (SEQ ID NO: 39), LCDR2 ifølge AASSLQS (SEQ ID NO: 43) og LCDR3 ifølge QQVSVTPFT (SEQ ID NO:11);
 - (c) aminosyresekvensen i VH-regionen omfatter HCDR1 ifølge GFTFSSYMMS (SEQ ID NO:1), HCDR2 ifølge TISGGGSNKYYVDSVKG (SEQ ID NO: 42) og HCDR3 ifølge QLYYFDY (SEQ ID NO:3); og aminosyresekvensen i VL-regionen omfatter LCDR1 ifølge RASQESGIWLS (SEQ ID NO: 39), LCDR2 ifølge TASSLAD (SEQ ID NO: 40) og LCDR3 ifølge QQVSVTPFT (SEQ ID NO:11); eller
 - (d) aminosyresekvensen i VH-regionen omfatter HCDR1 ifølge GFTFSSYMMS (SEQ ID NO:1), HCDR2 ifølge TISGGGSNKYYVDSVKG (SEQ ID NO: 42) og HCDR3 ifølge QLYYFDY (SEQ ID NO:3); og aminosyresekvensen i VL-regionen omfatter LCDR1 ifølge RASQESGIWLS (SEQ ID NO: 39), LCDR2 ifølge AASSLAD (SEQ ID NO: 41) og LCDR3 ifølge QQVSVTPFT (SEQ ID NO:11).
2. Antistoffet eller den antigenbindende delen ifølge krav 1, hvori
 - (a) aminosyresekvensen i VH-regionen omfatter SEQ ID NO:49 og aminosyresekvensen i VL-regionen omfatter SEQ ID NO:44;
 - (b) aminosyresekvensen i VH-regionen omfatter SEQ ID NO:49 og aminosyresekvensen i VL-regionen omfatter SEQ ID NO:47;
 - (c) aminosyresekvensen i VH-regionen omfatter SEQ ID NO:49 og aminosyresekvensen i VL-regionen omfatter SEQ ID NO:45; eller
 - (d) aminosyresekvensen i VH-regionen omfatter SEQ ID NO:49 og aminosyresekvensen i VL-regionen omfatter SEQ ID NO:46.
3. Antistoffet eller den antigenbindende delen ifølge krav 1 eller krav 2, hvori: antistoffet er humanisert eller kimærisk; og/eller

VH-regionen, VL-regionen, eller både VH- og VL-regionen omfatter én eller flere aminosyresekvenser for den humane rammeverkregionen; og/eller

VH-regionen, VL-regionen, eller både VH- og VL-regionen omfatter en aminosyresekvens for et humant variabelt regionrammeverk som CDR-ene er satt inn i.

5

4. Antistoffet eller den antigenbindende delen ifølge krav 1, hvori

VH-regionen omfatter en IGHV3-7 human kimlinje-stillasminosyresekvens som HCDR1-, HCDR2- og HCDR3-aminosyresekvensene er satt inn i; og/eller

VL-regionen omfatter en IGKV1-39 human kimlinje-stillasminosyresekvens som aminosyresekvensene LCDR1, LCDR2 og LCDR3 er satt inn.

10

5. Antistoffet eller den antigenbindende delen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvori antistoffet eller den antigenbindende delen omfatter en konstant immunglobulinregion; eventuelt hvori den konstante immunglobulinregionen:

15 (i) er IgG, IgE, IgM, IgD, IgA eller IgY; eventuelt IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 eller IgA2; eller

(ii) er immunologisk inert; eller

(iii) er en villtype human IgG4-konstant region, en human IgG4-konstant region omfattende aminosyresubstitusjonen S228P, en villtype human IgG1-konstant region, en human IgG1-konstant region omfattende aminosyresubstitusjonene L234A, L235A og G237A eller en villtype human IgG2-konstant region; eller

20

(iv) omfatter en hvilken som helst av SEQ ID NO: 25-31.

6. Antistoffet eller den antigenbindende delen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvori antistoffet eller den antigenbindende delen er et Fab, et Fab', et F(ab')₂, et Fd, et Fv, et scFv, et maxibody, et diabody, et triabody, et tetrabody eller et bis-scFv.

25

7. Antistoffet eller den antigenbindende delen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvori antistoffet eller den antigenbindende delen er tetramerisk, tetravalent eller flerspesifikk.

30

8. Immunkonjugat omfattende antistoffet eller den antigenbindende delen av et hvilket som helst av kravene 1-7 bundet til et terapeutisk middel; eventuelt hvori det terapeutiske midlet er et cytotoxin, en radioisotop, et kjemoterapeutisk middel, et immunmodulerende middel, et cytostatisk enzym, et cytolytisk enzym, en terapeutisk nukleinsyre, et antiangiogent middel, et antiproliferativt middel eller et pro-apoptotisk middel.

35

9. Farmasøytisk sammensetning omfattende antistoffet eller den antigenbindende delen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–7 eller immunkonjugatet ifølge krav 8, og en farmasøytisk akseptabel bærer, fortynningsmiddel eller eksipiens.
- 5 10. Nukleinsyremolekyl som koder for både VH- og VL-regionens aminosyresekvenser av antistoffet eller den antigenbindende delen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–7.
11. Uttrykkingsvektor omfattende nukleinsyremolekylet ifølge krav 10.
- 10 12. Rekombinant vertscelle omfattende nukleinsyremolekylet ifølge krav 10 eller uttrykkingsvektoren ifølge krav 11.
13. Fremgangsmåte for å fremstille et anti-PD1- og anti-VEGFR2-antistoff eller en antigenbindende del derav, fremgangsmåten omfattende:
- 15 å dyrke den rekombinante vertscellen ifølge krav 12 under forhold hvorved nukleinsyremolekylet uttrykkes, og derved fremstille antistoffet eller den antigenbindende delen; og
- å isolere antistoffet eller den antigenbindende delen fra vertscellen eller kulturen.
- 20 14. Antistoffet eller den antigenbindende delen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–7, immunkonjugatet ifølge krav 8 eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 9, for anvendelse som et medikament.
15. Antistoffet eller den antigenbindende delen ifølge et hvilket som helst av kravene
- 25 1–7, immunkonjugatet ifølge krav 8 eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 9 for anvendelse i behandlingen av kreft, en infeksjonssykdom eller en immun sykdom.
16. Antistoffet eller den antigenbindende delen, immunkonjugatet eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 15, hvori:
- 30 (i) kreften er kreft i bukspyttkjertelen, melanom, brystkreft, lungekreft, bronkialkreft, tykktarmskreft, prostatakreft, magekreft, eggstokkreft, urinblærekreft, hjernekreft eller kreft i sentralnervesystemet, kreft i det perifere nervesystemet, spiserørskreft, livmorhalskreft, livmor- eller livmorslimhinnekreft, kreft i munnhulen eller svelget, leverkreft, nyrekreft, testikkelkreft, galleveiskreft, tynntarm- eller blindtarmkreft,
- 35 spyttkjertelkreft, skjoldbruskkjertelkreft, binyrekreft, osteosarkom, kondrosarkom eller kreft i hematologisk vev; eller
- (ii) den smittsomme sykdommen er virus, bakterie, sopp eller parasitt; eller
- (iii) den smittsomme sykdommen er en infeksjon av humant immunsviktivirus (HIV).