



(12) Translation of  
european patent specification

(11) NO/EP 2132229 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**C07K 16/28 (2006.01)**  
**A61K 39/395 (2006.01)**  
**C07K 14/71 (2006.01)**

**Norwegian Industrial Property Office**

|      |                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) | Translation Published                                                      | 2016.10.10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| (80) | Date of The European<br>Patent Office Publication of<br>the Granted Patent | 2016.05.11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| (86) | European Application Nr.                                                   | 08706941.5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| (86) | European Filing Date                                                       | 2008.02.27                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| (87) | The European Application's<br>Publication Date                             | 2009.12.16                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| (30) | Priority                                                                   | 2007.03.01, DK, 200700317<br>2007.07.10, DK, 200701016<br>2007.03.05, US, 904773 P<br>2007.07.11, US, 929727 P                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| (84) | Designated Contracting<br>States:                                          | AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC<br>MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| (73) | Proprietor                                                                 | Symphogen A/S, Pederstrupvej 93, 2750 Ballerup, DK-Danmark                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| (72) | Inventor                                                                   | PEDERSEN, Mikkel, Wandahl, Soeengen 62, 3450 Alleroed, DK-Danmark<br>STEINAA, Lucilla, Stenhavevej 12 B, 2970 Hoersholm, DK-Danmark<br>JENSEN, Allan, Præstemoesvej 1, 3480 Fredensborg, DK-Danmark<br>KOEFOED, Klaus, Tom Kristensens Vej 42, 7 tv, 2300 København S, DK-Danmark<br>MEIJER, Per-Johan, Kulsviertofte 3A, 2800 Kgs. Lyngby, DK-Danmark<br>CARLSSON, Robert, Helsingborgsgatan 11, 211 54 Malmoe, SE-Sverige<br>PYKE, Charles, Rolighedsvej 4, 3400 Hilleroed, DK-Danmark<br>NIELSEN, Lars, Soegaard, Nivaapark 58, 2990 Nivaa, DK-Danmark |
| (74) | Agent or Attorney                                                          | Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

|      |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (54) | Title                | <b>RECOMBINANT ANTI-EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR ANTIBODY COMPOSITIONS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| (56) | References<br>Cited: | WO-A-2004/032961<br>SPIRIDON CAMELIA I ET AL: "Targeting multiple Her-2 epitopes with monoclonal antibodies results in improved antigrowth activity of a human breast cancer cell line in vitro and in vivo" CLINICAL CANCER RESEARCH, THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 8, no. 6, June 2002 (2002-06), pages 1720-1730, XP002389218 ISSN: 1078-0432 FRIEDMAN LILACH M ET AL: "Synergistic down-regulation of receptor tyrosine kinases by combinations of mAbs: Implications for cancer immunotherapy" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, vol. 102, no. 6, 8 February 2005 (2005-02-08), pages 1915-1920, XP002451508 ISSN: 0027-8424 MODJTAHEDI H ET AL: "Antitumor activity of combinations of antibodies directed against different epitopes on the extracellular domain of the human EGF receptor" CELL BIOPHYSICS, XX, XX, vol. 22, no. 1-3, 1 January 1993 (1993-01-01), pages 129-146, XP009089639 ISSN: 0163-4992 PERERA RUSHIKA M ET AL: "Treatment of human tumor xenografts with monoclonal antibody 806 in combination with a prototypical epidermal growth factor receptor-specific antibody generates enhanced antitumor activity" CLINICAL CANCER RESEARCH, THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, vol. 11, no. 17, 1 September 2005 (2005-09-01), pages 6390-6399, XP002451509 ISSN: 1078-0432 DATABASE UniProt 11 October 2004 (2004-10-11), XU ET AL.: "Cloning of the cDNA for the extracellular domain of EGF receptor from human placenta" XP002495616 Database accession no. Q68GS6 |

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. Antistoffsammensetning omfattende et første anti-human EGFR-antistoffmolekyl og  
5 et andre, forskjellig anti-human EGFR-antistoffmolekyl, hvori:

- a) det første anti-EGFR-antistoffmolekyl omfatter tungkjede-CDR1-, -CDR2- og  
-CDR3-aminosyresekvensene i SEKV. ID. nr. 40 og lettkjede-CDR1-, -CDR2-  
og -CDR3-aminosyresekvensene i SEKV. ID. nr. 72, og  
10 b) det andre anti-EGFR-antistoffmolekyl omfatter tungkjede-CDR1-, -CDR2- og  
-CDR3-aminosyresekvensene i SEKV. ID. nr. 41 og lettkjede-CDR1-, -CDR2-  
og -CDR3-aminosyresekvensene i SEKV. ID. nr. 73.

2. Sammensetning ifølge krav 1, hvori:  
15

- a) det første anti-EGFR-antistoffmolekyl omfatter et variabelt lettkjededomene  
(VL) som omfatter aminosyrene 3-109 i SEKV. ID. nr. 72 og et variabelt  
tungkjededomene (VH) som omfatter aminosyrene 3-124 i SEKV. ID. nr. 40, og  
b) det andre anti-EGFR-antistoffmolekyl omfatter et VL som omfatter  
20 aminosyrene 3-114 i SEKV. ID. nr. 73 og et VH som omfatter aminosyrene 3-  
120 i SEKV. ID. nr. 41.

3. Sammensetning ifølge krav 2, hvori:

- 25 a) det første anti-EGFR-antistoffmolekyl omfatter en tungkjede som har et VH  
som omfatter aminosyrene 3-124 i SEKV. ID. nr. 40 og et konstant område som  
omfatter aminosyresekvensen i SEKV. ID. nr. 91, og har en lettkjede som  
omfatter aminosyrene 3-216 i SEKV. ID. nr. 72, og  
b) det andre anti-EGFR-antistoffmolekyl omfatter en tungkjede som har et VH  
30 som omfatter aminosyrene 3-120 i SEKV. ID. nr. 41 og et konstant område som  
omfatter aminosyresekvensen i SEKV. ID. nr. 91 og har en lettkjede som  
omfatter aminosyrene 3-221 i SEKV. ID. nr. 73.

4. Sammensetning ifølge ethvert av kravene 1-3, hvori det første og det andre anti-  
35 EGFR-antistoffmolekyl ikke inhiberer hverandres binding til human EGFR.

5. Sammensetning ifølge ethvert av kravene 1-3, hvori minst ett av antistoffmolekylene kan forhøye den maksimale bindingskapasiteten til det andre antistoffmolekylet når det gjelder human EGFR.
6. Sammensetning ifølge ethvert av kravene 1-5, hvori mengdeforholdet av det første antistoff relativt til det andre antistoff i sammensetningen er mellom 5 og 95 %, mellom 10 og 90 %, mellom 20 og 80 %, mellom 30 og 70 %, mellom 40 og 60 % mellom 45 og 55 % eller tilnærmet 50 %.
7. Sammensetning ifølge ethvert av kravene 1-2 og 4-6, hvori det første og det andre antistoffmolekyl er av isotype-undertype IgG1 eller IgG2.
8. Sammensetning ifølge ethvert av kravene 1-7, hvori sammensetningen kan føre til internalisering av EGFR-reseptoren.
9. Sammensetning ifølge ethvert av kravene 1-8, hvori sammensetningen kan føre til regresjon av A431 NS-tumorer *in vivo*.
10. Sammensetning ifølge ethvert av kravene 1-9, hvori sammensetningen kan indusere terminal differensiering i A431 NS-celler *in vivo*.
11. Sammensetning ifølge ethvert av kravene 1-10, hvor sammensetningen kan oppregulere involukrin-ekspresjonen i tumorer *in vivo*.
12. Bispesifikt bindingsmolekyl som bindes til EGFR, hvor et første antigenbindende sete i molekylet omfatter tungkjede-CDR1-, -CDR2- og -CDR3-aminosyresekvensene i SEKV. ID. nr. 40 og lettkjede-CDR1-, CDR2- og CDR3-aminosyresekvensene i SEKV. ID. nr. 72, og et andre antigenbindende sete i molekylet omfatter tungkjede-CDR1-, -CDR2- og -CDR3-aminosyresekvensene i SEKV. ID. nr. 41 og lettkjede-CDR1-, -CDR2- og -CDR3-aminosyresekvensene i SEKV. ID. nr. 73.
13. Bispesifikt bindingsmolekyl ifølge krav 12, hvor det bispesifikke bindingsmolekyl er et dobbelt-variabelt domene-antistoff, et bispesifikt Fab-fragment eller et bispesifikt scFV.
14. Anvendelse av antistoffsammensetningen ifølge ethvert av kravene 1-11 eller det bispesifikke bindingsmolekyl ifølge ethvert av kravene 12-13 for fremstilling av et medikament for behandling, lindring eller forebygging av et eller flere symptomer forbundet med kreft i et pattedyr.

15. Sammensetning ifølge ethvert av kravene 1-11 eller det bispesifikke bindingsmolekyl ifølge ethvert av kravene 12-13, for anvendelse som et medikament for behandling, lindring eller forebyggelse av et eller flere symptomer forbundet med kreft i et pattedyr.
16. Anvendelse ifølge krav 14 eller sammensetning eller bispesifikt bindingsmolekyl for anvendelse ifølge krav 15, hvori pattedyret er et menneske.
17. Farmasøytisk sammensetning som omfatter antistoffsammensetningen ifølge ethvert av kravene 1-11 eller det bispesifikke bindingsmolekyl ifølge ethvert av kravene 12-13, og en farmasøytisk akseptabel eksipiens.