



(12) Translation of new
European patent specification
After opposition procedure

(11) NO/EP 2155783 B2

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07K 16/28 (2006.01) C07K 16/08 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) C07K 16/10 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01) C07K 16/30 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01) C07K 16/32 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07K 16/42 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01) C07K 16/46 (2006.01)
C07K 14/705 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2013.12.16
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2013.07.31
(45)	Decision of the opposition in EPO	2022.10.19
	Decision of the opposition in NIPO	2022.12.12
(86)	European Application Nr.	08735001.3
(86)	European Filing Date	2008.04.03
(87)	The European Application's Publication Date	2010.02.24
(30)	Priority	2007.04.03, EP, 07006988 2007.04.03, EP, 07006990 2008.03.13, EP, 08004741 2007.04.24, US, 931688 P
(84)	Designated Contracting 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 ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; SE ; SI ; SK ; TR
	Designated Extension States:	AL ; BA ; MK ; RS
(73)	Proprietor	Amgen Research (Munich) GmbH, Staffelseestrasse 2, 81477 München, Tyskland
(72)	Inventor	KLINGER, Matthias, Am Buchenstock 24a, 82205 Gilching, Tyskland RAUM, Tobias, Pienzenauerstrasse 110, 81925 München, Tyskland RAU, Doris, Ter-Meer-Strasse 51, 82008 Unterhaching, Tyskland MANGOLD, Susanne, Forstenrieder Allee 140a, 81476 München, Tyskland KISCHEL, Roman, Dr.-Johann-Heizer-Strasse 36, 85757 Karlsfeld, Tyskland LUTTERBÜSE, Ralf, Fliederstrasse 11, 82061 Neuried, Tyskland HOFFMANN, Patrick, Hohenbirken 26b, 83670 Bad Heilbrunn, Tyskland KUFER, Peter, Am Kapellenacker 13, 85368 Moosburg, Tyskland
(74)	Agent or Attorney	KIPA AB, Box 1065, 25110 HELSINGBORG, Sverige

(54) Title **CROSS-SPECIES-SPECIFIC CD3-EPSILON BINDING DOMAIN**

(56) References

Cited:

WO-A-2005/061547, US-A1- 2006 177 896, WO-A-2007/033230, WO-A-2007/042261, WO-A1-91/06319, WO-A1-2004/106383, WO-A2-99/01556, WO-A2-2004/106380, WO-A2-2005/061547, WO-A2-2005/118635, WO-A2-2007/042261, US-A1- 2002 173 629, EP-A2- 2 520 590, WO-A1-99/54440, WO-A2-00/41474, WO-A2-03/087131, WO-A2-2005/056606, WO-A2-2005/099755, WO-A2-2007/033230, US-A- 6 037 453, WO-A-2005/118635

DA COSTA L ET AL: "Immune recruitment by bispecific antibodies for the treatment of Hodgkin disease" *CANCER CHEMOTHERAPY AND PHARMACOLOGY*, SPRINGER VERLAG, BERLIN, vol. 46, no. SUPPL, 1 January 2000 (2000-01-01), pages S33-S36, XP002955294 ISSN: 0344-5704

HAYASHI HIROKI ET AL: "A highly effective and stable bispecific diabody for cancer immunotherapy: cure of xenografted tumors by bispecific diabody and T-LAK cells." *CANCER IMMUNOLOGY, IMMUNOTHERAPY : CII JUN 2004*, vol. 53, no. 6, June 2004 (2004-06), pages 497-509, XP002499717 ISSN: 0340-7004

Hayashi et al., 2004. *Cancer Immunol. Immunother.* 53:497-509

Gilliland et al., 1998. *PNAS*, 85:7719-7723

Reusch et al., 2006. *Clin Cancer Res*, 12:183-190

SP34 product insert

actual data sheet of SP34

Email from BO Biosciences confirming (i) the date of availability of SP34 and SP34-2 and (ii) that their binding specificities are identical

BD Pharmingen Data Sheet on SP34 (product #556611)

Sancho et al., 1992. *The Journal of Biological Chemistry*, 267:7871-7879

Wilson et al., 1994. *Journal of Immunological Methods*, 178: 195-200

Technical report prepared by the 01

Experimental report showing SP34 binding specificity to N-terminus of *Callithrix jacchus* and *Saguinus oedipus* CD3e

Sequence comparison of the N-terminal protein sequences of GD3e in humans and *Callithrix jacchus* (common marmoset), *Saguinus oedipus* (cotton-top tamarin) and *Saimiri sciureus* (squirrel monkey) prepared by 04

Amino acid sequences from human, cynomolgus, *C. jacchus*, *S. oedipus* and *S. sciureus* CD3e

Alignment of sequences of human, cynomolgus and marmoset CD3e of D34, D35 and D36 (filed by 07)

Rogers et al., 2004. *Immunology*, 113:178-186

Rossi et al., 2008, *International Immunology*, 20:1247-1258

Sequence data relating to antibody SP34

Sequencing of SP34

CDR sequence comparison of CD3e antibodies of the patent and prior art

Human CD3e, published 28th February 2007

Sequence of Human CD3e

Macaca fascicularis CD3e FN18- allele, published 9th November 2001

Macaca mulatta CD3e, published 14th June 2006

Sequence of *Callithrix jacchus* (white tufted-ear marmoset) CD3e

Page 192 of BD Biosciences catalogue - on archived webpage from 24 November 2005

NPH Reagent Resource , archived webpage of 17 January 2006

Mansfield.; *Comparative Medicine* (2003); 53(4): 383-392

Carter.; *Nature Reviews, Immunology* (2006); 6:343-357

Opposition Brief of Janssen Biotech Inc. in opposition against EP2155788

Contamin H. et al., *J Immunol. Meth.* 297 (2005) 61-71

Results of alanine-scanning experiment of the terminal 27 amino acids of CD3e using SP34 carried out by 04

Results of alanine-scanning experiment of the terminal amino acids of CD3e using SP34 carried out by 02 in connection with their Opposition to EP 2 155 788 B1

Experimental data of 06 regarding SP34 antibody

Sambrook, Joseph, and David W. Russell, *Molecular cloning: a laboratory manual - third edition*, 2001, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, USA; Information panel 13.81, "Alanine-scanning Mutagenesis"

Blumberg et al., 1990, "Structure of the T-cell antigen receptor: Evidence for two CD3e subunits in the T-cell receptor-CD3 complex", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA Immunology*, vol. 87, pp. 7220-7224

Scheuermann and Racila, 1995, "CD19 antigen in leukemia and lymphoma diagnosis and immunotherapy" (Abstract), *Leuk Lymphoma*, vol. 18(5-6), pp. 385-97

Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use, U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, 28 February 1997

UDA ET AL. "Identification of an amino acid responsible for the CD3 polymorphism in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*)" *Journal of Medical Primatology*, Vol. 32, 105-110, (2003)

SALMERON ET AL. "A conformational epitope expressed upon association of CD3e with either CD3-6 or CD3-γ is the main target for recognition by anti-CD3 monoclonal antibodies." *The Journal of Immunology*, Vol. 147, 3047-3052, (November 1, 1991)

BERKHOUTT ET AL. "Transfection of genes encoding the T cell receptor-associated CD3 complex into COS cells results in assembly of the macromolecular structure." *The Journal of Biological Chemistry*, Vol. 263 No. 17, 8528-8536, (June 15, 1988)

BELLO ET AL. "Loss of N-terminal Charged Residues of Mouse CD3e Chains Generates Isoforms Modulating Antigen T Cell Receptor-mediated Signals and T Cell Receptor-CD3 Interactions." *The Journal of Biological Chemistry*, Vol. 282, No. 31, 22324-22334, (August 3, 2007)

KJER-NIELSEN ET AL. "Crystal structure of the human T cell receptor CD3ε heterodimer complexed to the therapeutic mAb OKT3." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Vol. 101, No. 20, 7675-7680, (May 18, 2004)

FDA guidance on NonClinical safety studies

In vitro T cell assay data

Interactions between CD3e and SP34 CDR residues

Model of the N-terminal residues 1-11 of CD3e in a fully extended conformation folded back on the CD3s molecule

Alignment of variable domains from the prior art and the patent

Extract from Meloen et al. (1997) in *Immunology Methods Manual*, Academic Press Ltd

Extracts from the Wetherall report,

LOBO et al.: "murine monoclonal IgG antibodies: differences in their IgG isotypes can affect the antibody effector activity when using human cells", *Immunology and Cell Biology*, vol. 75, 1997, pages 261-274,

RICHARD et al.: *Methods in Enzymology*, vol. 463, no. 2nd Edition, 2009,

FRASER-REID et al.: "synthesis and applications of biologically relevant glycopeptides", *Glycoscience - Chemistry and Chemical Biology*, 2001,

Declaration of Patrick-Peter Hoffmann filed by the patentee in relation to EP2155788

WU: *Column Handbook for Size Exclusion Chromatography*, 1999, page 90,

Definition of "epitope" from *Oxford Dictionary of Biochemistry & Molecular Biology*

New experimental data from 02

Further cytokine secretion data

Da Costa et al., 2000. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 46: S33-S36

Kornacker et al., 2006. *Cytotherapy*, 8:13-23

Kontermann, 2005. *Acta Pharmacologica Sinica*, 1:1-9

Package insert for SP34 antibody dated 27 December 2001

Technical data sheet for SP34- 2 (Purified mouse anti-human CD3)

BD Pharmingen: Technical Data Sheet for SP34 (dated 13.05.2003)

BD Pharmingen Safety Sheet on SP34 (product #556611)

Brok et al., 2001. *Cytometry*, 45:294-303

Rogers et al? 2006. *J Immunol*, 177:3848-3856

SP34 binding experiments prepared by 02

Alignment of human, *Callithrix jacchus*, *Sanguinus oedipus* and *Saimiri sciureus* CD3e N-terminal sequences, prepared by 01

Amino acid sequence alignments of CD3e (human/monkey)

Alignment of CD3e extracellular domains from D28-D33 (filed by 01), prepared by 01

Non-human primates reagent resource at Harvard University

Conrad et al., 2007. *International Society For Analytical Cytometry*, 71A:925-933

Alignment of SP34 variable domains with SEQ ID NOs 2 and 4 from D6

Amino acid sequence alignment of SP34 with SEQ.ID NOs: 2,4 of WO 2007/042261

Data of Opponent regarding SEQ ID NO: 12 of D6

Angeletti, 1999. *Journal of Biomolecular Techniques*, 10:2-10

Nucleotide and amino acid sequence of human CD3e(December 23,2003)
 Macaca fascicularis CD3e FN18+ allele, published 9th November 2001
 Pan troglodytes CD3e, published 15th September 2006
 Callithrix jacchus CD3e, published 25th September 2005
 Pessano et al.; EMBO Journal (1985); 4(2): 337-344
 Archived webpage from 7 September 2006
 Schlereth et al.; Cancer Immunol Immunother (2006); 55:503 -514
 Loisel et al.; Critical Reviews in Oncology/Hematology (2007);62: 34-42 Available online 2 January 2007 (see annex to D20)
 Liao et al.; Oncology Reports (1996); 3: 637-644
 Opposition Brief of Hoffmann-La Roche AG in opposition against EP2155788
 Schlereth B. et al., Cancer Res 65 (2005) 2882-2889
 Results of alanine-scanning experiment of the terminal 27 amino acids of CD3e using SP34, A2J and H2C carried out by 02
 Peptide scan analysis of SP34 binding epitope
 Investigation of human CD3e variants binding to monoclonal antibodies, prepared by 07
 Sambrook, Joseph, and David W. Russell, Molecular cloning: a laboratory manual - third edition, 2001, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, USA; Appendix 7.1 "Codons and Amino Acids"
 Bortoletto, N. et al.; Eur. J. Immunol. 2002, 32:3102-3107(2002)
 Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals, ICH Harmonised Tripartite Guideline S6(R1) of the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 15 July 1997
 Yoshino N. et al., Exp. Anim. 49, 97-110, 2000
 WANG AND NEVILLE. "Expression and characterization of recombinant soluble monkey CD3 molecules: mapping the FN18 polymorphic epitope." Molecular Immunology, Vol. 40, 1179-1188, (2004)
 Alibaud et al. "A New Monoclonal Anti-CD3? Antibody Reactive on Paraffin Sections." Journal of Histochemistry & Cytochemistry 48(12): 1609-1616, 2000
 CRIADO ET AL. "Variability of invariant mouse CD3e chains detected by anti-CD3 antibodies." European Journal of Immunology, Vol. 30, 1469-1479 (2000)
 SUN ET AL "Solution structure of the CD3e8 ectodomain and comparison with CD3ey as a basis for modeling T cell receptor topology and signaling." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Vol. 101, No. 48, 16867-16872, (November 30, 2004)
 ARNETT ET AL. "Crystal structure of a human CD3-E/5 dimer in complex with a UCHT1 single-chain antibody fragment." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Vol. 101, No. 46, 16268-16273, (November 16, 2004)
 Patentee's SP34 affinity experiments
 CD3e N-terminal peptide bound to the CDRs of SP34.
 Superposition of the SP34:peptide structure and the CD3e structure
 FSE mutation data
 BRISCHWEIN et al.: "strictly target cell dependent activation of T cells by bispecific single chain antibody constructs of the Bite Class", J. Immunotherapy, vol. 30, no. 8, 2007, pages 798-807,
 BD Pharmingen Data sheet on SP34 (product #557052,
 "A Critical Analysis of Monoclonal Antibodies in Transplantation Therapy", Extract from Burlingham, 1992,
 COLE et al.: "human IgG2 variants of chimeric anti CD3 are nonmitogenic to T cells", The Journal of Immunology, vol. 159, 1997, pages 3613-3621,
 PEARLMAN et al.: "Formulation, Characterisation and Stability of Protein Drugs", Case Histories, 1996,
 BAKER et al.: "protein x-ray crystallography", Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology, 2007, page 466,
 STRYER: Biochemistry, 1999,
 02 phage display alanine scanning
 Experimental data from 02
 Sequence analysis from examples of D6

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. Polypeptid omfattende et bindingsdomene som er et antistoff i stand til å binde til
 5 en epitop av CD3ε-kjeden til mennesker og *Callithrix jacchus*, *Saguinus oedipus* eller
Saimiri sciureus, hvori epitopen er en del av en aminosyresekvens omfattet i gruppen som
 består av SEQ ID NO: 2, 4, 6 eller 8 og minst omfatter aminosyresekvensen Gln-Asp-Gly-
 Asn-Glu, hvori polypeptidet også omfatter et andre bindingsdomene som kan bindes til et
 antigen på celleoverflaten som er et tumorantigen, hvori det første bindingsdomenet
 10 omfatter en VL-region omfattende CDR-L1, CDR-L2 og CDR-L3 valgt blant:
 - (a) CDR-L1 som avbildet i SEQ ID NO: 27, CDR-L2 som avbildet i SEQ ID NO: 28
 og CDR-L3 som avbildet i SEQ ID NO: 29
 - (b) CDR-L1 som avbildet i SEQ ID NO: 117, CDR-L2 som avbildet i SEQ ID NO:
 118 og CDR-L3 som avbildet i SEQ ID NO: 119, og
 - 15 (c) CDR-L1 som avbildet i SEQ ID NO: 153, CDR-L2 som avbildet i SEQ ID NO:
 154 og CDR-L3 som avbildet i SEQ ID NO: 155; og
- omfatter en VH-region som omfatter CDR-H1, CDR-H2 og CDR-H3 valgt blant:
 - (a) CDR-H1 som avbildet i SEQ ID NO: 12, CDR-H2 som avbildet i SEQ ID NO: 13
 20 og CDR-H3 som avbildet i SEQ ID NO: 14,
 - (b) CDR-H1 som avbildet i SEQ ID NO: 30, CDR-H2 som avbildet i SEQ ID NO: 31
 og CDR-H3 som avbildet i SEQ ID NO: 32;
 - (c) CDR-H1 som avbildet i SEQ ID NO: 48, CDR-H2 som avbildet i SEQ ID NO: 49
 og CDR-H3 som avbildet i SEQ ID NO: 50;
 - 25 (d) CDR-H1 som avbildet i SEQ ID NO: 66, CDR-H2 som avbildet i SEQ ID NO: 67
 og CDR-H3 som avbildet i SEQ ID NO: 68;
 - (e) CDR-H1 som avbildet i SEQ ID NO: 84, CDR-H2 som avbildet i SEQ ID NO: 85
 og CDR-H3 som avbildet i SEQ ID NO: 86;
 - (f) CDR-H1 som avbildet i SEQ ID NO: 102, CDR-H2 som avbildet i SEQ ID NO:
 30 103 og CDR-H3 som avbildet i SEQ ID NO: 104;
 - (g) CDR-H1 som avbildet i SEQ ID NO: 120, CDR-H2 som avbildet i SEQ ID NO:
 121 og CDR-H3 som avbildet i SEQ ID NO: 122,
 - (h) CDR-H1 som avbildet i SEQ ID NO: 138, CDR-H2 som avbildet i SEQ ID NO:
 139 og CDR-H3 som avbildet i SEQ ID NO: 140,

- (i) CDR-H1 som avbildet i SEQ ID NO: 156, CDR-H2 som avbildet i SEQ ID NO: 157 og CDR-H3 som avbildet i SEQ ID NO: 158, og
- (j) CDR-H1 som avbildet i SEQ ID NO: 174, CDR-H2 som avbildet i SEQ ID NO: 175 og CDR-H3 som avbildet i SEQ ID NO: 176.

5

2. Polypeptidet som definert i krav 1, hvori epitopen er del av en aminosyresekvens omfattet i gruppen som består av SEQ ID NO: 2, 4, 6 og 8 og omfatter minst aminosyresekvensen Gln-Asp-Gly-Asn-Glu.

- 10 3. Polypeptidet ifølge krav 1 eller 2, hvori det første bindingsdomenet omfatter en VL-region fra gruppen som består av en VL-region som avbildet i SEQ ID NO: 35, 39, 125, 129, 161 eller 165.
4. Polypeptidet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori det første
- 15 bindingsdomenet omfatter en VH-region valgt fra gruppen som består av en VH-region som avbildet i SEQ ID NO: 15, 19, 33, 37, 51, 55, 69, 73, 87, 91, 105, 109, 123, 127, 141, 145, 159, 163, 177, 181.
5. Polypeptidet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori den første
- 20 bindingen omfatter en VL-region og en VH-region valgt fra gruppen som består av: ^[1]_{SEP}
- (a) en VL-region som avbildet i SEQ ID NO: 17 eller 21 og en VH-region som avbildet i SEQ ID NO: 15 eller 19;
- (b) en VL-region som avbildet i SEQ ID NO: 35 eller 39 og en VH-region som avbildet i SEQ ID NO: 33 eller 37;
- 25 (c) en VL-region som avbildet i SEQ ID NO: 53 eller 57 og en VH-region som avbildet i SEQ ID NO: 51 eller 55;
- (d) en VL-region som avbildet i SEQ ID NO: 71 eller 75 og en VH-region som avbildet i SEQ ID NO: 69 eller 73;
- (e) en VL-region som avbildet i SEQ ID NO: 89 eller 93 og en VH-region som
- 30 avbildet i SEQ ID NO: 87 eller 91;
- (f) en VL-region som avbildet i SEQ ID NO: 107 eller 111 og en VH-region som avbildet i SEQ ID NO: 105 eller 109;
- (g) en VL-region som avbildet i SEQ ID NO: 125 eller 129 og en VH-region som avbildet i SEQ ID NO: 123 eller 127;

- (h) en VL-region som avbildet i SEQ ID NO: 143 eller 147 og en VH-region som avbildet i SEQ ID NO: 141 eller 145;
- (i) en VL-region som avbildet i SEQ ID NO: 161 eller 165 og en VH-region som avbildet i SEQ ID NO: 159 eller 163; og
- 5 (j) en VL-region som avbildet i SEQ ID NO: 179 eller 183 og en VH-region som avbildet i SEQ ID NO: 177 eller 181.
6. Polypeptidet ifølge krav 5, hvori det første bindingsdomenet omfatter en aminosyresekvens fra gruppen som består av SEQ ID NO: 23, 25, 41, 43, 59, 61, 77, 79,
- 10 95, 97, 113, 115, 131, 133, 149, 151, 167, 169, 185 eller 187.
7. Polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori polypeptidet er et bispesifikt enkeltkjedet antistoffmolekyl.
- 15 8. Nukleinsyresekvens som koder for et polypeptid som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 7.
9. Vektor som omfatter en nukleinsyresekvens som definert i krav 8.
- 20 10. Vertscelle som er transformert eller transfektert med en vektor som definert i krav 9.
11. Prosess for fremstillingen av et polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, prosessen omfattende å dyrke en vertscelle som definert i krav 10 under forhold som
- 25 gjør det mulig å uttrykke polypeptidet som defineres i et hvilket som helst av kravene 1 til 7 og utvinne det fremstilte polypeptidet fra kulturen.
12. Farmasøytisk sammensetning omfattende et polypeptid ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7 eller fremstilt ifølgeprosessen i krav 11.
- 30 13. Polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7 eller fremstilt ifølgeprosessen i krav 11 til anvendelse i å forebygge, behandle eller lindre en sykdom som er valgt blant en proliferativ sykdom, en tumorsykdom eller en immunologisk sykdom.

14. Kit omfattende et polypeptid som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 7, et nukleinsyremolekyl som definert i krav 8, en vektor som definert i et hvilket som helst av kravene 9 eller en vertscelle som definert i krav 10.