



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2315780 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2015.11.30
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2015.08.19
(86)	European Application Nr.	09797499.2
(86)	European Filing Date	2009.07.15
(87)	The European Application's Publication Date	2011.05.04
(30)	Priority	2008.07.17, EP, 08160671 2009.05.15, EP, 09160326
(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 MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
	Designated Extension States:	AL BA RS
(73)	Proprietor	Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, CH-Sveits
(72)	Inventor	HEUSSER, Christoph, Novartis Pharma AGPostfach, 4002 Basel, CH-Sveits NEUGEBAUER, Julia, Steinhauser Strasse 25B, 81677 München, DE-Tyskland SCHAADT, Eveline, Kolumbusstrasse 22, 81543 München, DE-Tyskland URLINGER, Stefanie, Asternstrasse 12, 80689 München, DE-Tyskland WOISETSCHLAEGGER, Maximilian, Balthasar-Krauss-Gasse 44/3, 2380 Perchtoldsdorf, AT-Østerrike
(74)	Agent or Attorney	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	COMPOSITIONS AND METHODS OF USE FOR THERAPEUTIC ANTIBODIES
(56)	References Cited:	WO-A-2006/073941 WO-A-2008/008482 LEE CHINGWEI V ET AL: "Synthetic anti-BR3 antibodies that mimic BAFF binding and target both human and murine B cells." BLOOD 1 NOV 2006, vol. 108, no. 9, 1 November 2006 (2006-11-01), pages 3103-3111, XP002509032 ISSN: 0006-4971 LIN WEI YU ET AL: "Anti-BR3 antibodies: a new class of B-cell immunotherapy combining cellular depletion and survival blockade." BLOOD 1 DEC 2007, vol. 110, no. 12, 1 December 2007 (2007-12-01), pages 3959-3967, XP002509033 ISSN: 0006-4971 EISENBERG R: "Combination biologics: 1 Stone, 2 birds" BLOOD 20071201 US, vol. 110, no. 12, 1 December 2007 (2007-12-01), page 3817, XP002509034 NG LAI GUAN ET AL: "B cell-activating factor belonging to the TNF family (BAFF)-R is the principal BAFF receptor facilitating BAFF costimulation of circulating T and B cells." JOURNAL OF IMMUNOLOGY (BALTIMORE, MD. : 1950) 15 JUL 2004, vol. 173, no. 2, 15 July 2004 (2004-07-15) , pages 807-817, XP002509036 ISSN: 0022-1767

ZHANG XIN ET AL: "BAFF supports human B cell differentiation in the lymphoid follicles through distinct receptors." INTERNATIONAL IMMUNOLOGY JUN 2005, vol. 17, no. 6, June 2005 (2005-06), pages 779-788, XP002509035 ISSN: 0953-8178

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. Isolert antistoff eller et funksjonelt protein omfattende en antigenbindende del av et antistoff for et mål-BAFFR-polypeptid SEQ ID NO:87, karakterisert ved at antistoffet eller det funksjonelle proteinet omfatter (i) et V_H-polypeptid som har minst 90 prosent sekvensidentitet med minst én av SEQ ID NO: 50-56, og en V_L-polypeptidsekvens som har minst 90 prosent sekvensidentitet med minst én av SEQ ID NO: 43-49, og (ii) en tungkjede variabel region CDR3 aminosyresekvens valgt fra gruppen bestående av SEQ ID NO: 16-21, eller en aminosyresekvens som har én eller to aminosyresubstitusjoner, -delesjoner eller -addisjoner sammenlignet med SEQ ID NO: 16-21 og en lettkjede variabel region CDR3 aminosyresekvens valgt fra gruppen bestående av SEQ ID NO: 37-42, eller en aminosyresekvens som har én eller to aminosyresubstitusjoner, -delesjoner eller -addisjoner sammenlignet med SEQ ID NO: 37-42 og hvori antistoffet eller det funksjonelle proteinet binder til BAFFR-polypeptid med en K_D på 100 nM eller mindre og hemmer BLyS-indusert human B-celle-proliferasjon med en IC₅₀ på rundt 10 nM eller mindre og utarmer B-celler *in vivo* eller *in vitro*.
2. Antistoffet eller det funksjonelle proteinet ifølge krav 1, omfattende
 - (a) en V_H-polypeptidsekvens ifølge SEQ ID NO: 51 og en V_L-polypeptidsekvens ifølge SEQ ID NO: 44; eller
 - (b) en V_H-polypeptidsekvens ifølge SEQ ID NO: 52 og en V_L-polypeptidsekvens ifølge SEQ ID NO: 45; eller
 - (c) en V_H-polypeptidsekvens ifølge SEQ ID NO: 53 og en V_L-polypeptidsekvens ifølge SEQ ID NO: 46; eller
 - (d) en V_H-polypeptidsekvens ifølge SEQ ID NO: 54 og en V_L-polypeptidsekvens ifølge SEQ ID NO: 47; eller
 - (e) en V_H-polypeptidsekvens ifølge SEQ ID NO: 55 og en V_L-polypeptidsekvens ifølge SEQ ID NO: 48; eller:
 - (f) en V_H-polypeptidsekvens ifølge SEQ ID NO: 56 og en V_L-polypeptidsekvens ifølge SEQ ID NO: 49.
3. Isolert antistoff eller et funksjonelt protein ifølge krav 1, omfattende
 - (a) en tungkjede variabel region CDR1 aminosyresekvens valgt fra gruppen bestående av SEQ ID NO: 2-7; og
 - (b) en tungkjede variabel region CDR2 aminosyresekvens valgt fra gruppen bestående av SEQ ID NO: 9-14; og

- (c) en tungkjede variabel region CDR3 aminosyresekvens valgt fra gruppen bestående av SEQ ID NO: 16-21; og
- (d) en lettkjede variabel region CDR1 aminosyresekvens valgt fra gruppen bestående av SEQ ID NO: 23-28; og
- 5 (e) en lettkjede variabel region CDR2 aminosyresekvens valgt fra gruppen bestående av SEQ ID NO: 30-35; og
- (f) en lettkjede variabel region CDR3 aminosyresekvens valgt fra gruppen bestående av SEQ ID NO: 37-42.
- 10 4. Antistoffet eller det funksjonelle proteinet ifølge krav 3, omfattende:
- (a) en tungkjede variabel region CDR1 ifølge SEQ ID NO: 2; en tungkjedens variabel region CDR2 ifølge SEQ ID NO: 9; en tungkjede variabel region CDR3 ifølge SEQ ID NO: 16; en lettkjede variabel region CDR1 ifølge SEQ ID NO: 23; en lettkjeden variabel region CDR2 ifølge SEQ ID NO: 30; og en lettkjede variabel region CDR3 ifølge SEQ ID NO: 37; eller
- 15 (b) en tungkjede variabel region CDR1 ifølge SEQ ID NO: 3; en tungkjede variabel region CDR2 ifølge SEQ ID NO: 10; en tungkjede variabel region CDR3 ifølge SEQ ID NO: 17; en lettkjede variabel region CDR1 ifølge SEQ ID NO: 24; en lettkjede variabel region CDR2 ifølge SEQ ID NO: 31; og en lettkjede variabel region CDR3 ifølge SEQ ID NO: 38; eller
- 20 (c) en tungkjede variabel region CDR1 ifølge SEQ ID NO: 4; en tungkjede variabel region CDR2 ifølge SEQ ID NO: 11; en tungkjede variabel region CDR3 ifølge SEQ ID NO: 18; en lettkjede variabel region CDR1 ifølge SEQ ID NO: 25; en lettkjede variabel region CDR2 ifølge SEQ ID NO: 32; og en lettkjede variabel region CDR3 ifølge SEQ ID NO: 39; eller
- 25 (d) en tungkjede variabel region CDR1 ifølge SEQ ID NO: 5; en tungkjede variabel region CDR2 ifølge SEQ ID NO: 12; en tungkjede variabel region CDR3 ifølge SEQ ID NO: 19; en lettkjede variabel region CDR1 ifølge SEQ ID NO: 26; en lettkjede variabel region CDR2 ifølge SEQ ID NO: 33; og en lettkjede variabel region CDR3 ifølge SEQ ID NO: 40; eller
- 30 (e) en tungkjede variabel region CDR1 ifølge SEQ ID NO: 6; en tungkjede variabel region CDR2 ifølge SEQ ID NO: 13; en tungkjede variabel region CDR3 ifølge SEQ ID NO: 20; en lettkjede variabel region CDR1 ifølge SEQ ID NO: 27; en lettkjede variabel region CDR2 ifølge SEQ ID NO: 34; og en lettkjede variabel region CDR3 ifølge SEQ ID NO: 41; eller
- 35 (f) en tungkjede variabel region CDR1 ifølge SEQ ID NO: 7; en tungkjede variabel region CDR2 ifølge SEQ ID NO: 14; en tungkjede variabel region CDR3

ifølge SEQ ID NO: 21; en lettkjede variabel region CDR1 ifølge SEQ ID NO: 28; en lettkjede variabel region CDR2 ifølge SEQ ID NO: 35; og en lettkjede variabel region CDR3 ifølge SEQ ID NO: 42.

5 5. Antistoffet eller det funksjonelle proteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, omfattende en full lengde tungkjede omfattende en aminosyresekvens som er minst 95 % identisk med en aminosyresekvens valgt fra gruppen bestående av SEQ ID NO 75-78 og en full lengde lettkjede omfattende en aminosyresekvens som er minst 95 % identisk med en
10 aminosyresekvens valgt fra gruppen bestående av SEQ ID NO 71-74.

6. Antistoff eller funksjonelt protein ifølge krav 5, omfattende:
(a) en tungkjedesekvens ifølge SEQ ID NO: 75 og en lettkjedesekvens ifølge SEQ ID NO: 71; eller
15 (b) en tungkjedesekvens ifølge SEQ ID NO: 76 og en lettkjedesekvens ifølge SEQ ID NO: 72; eller
(c) en tungkjedesekvens ifølge SEQ ID NO: 77 og en lettkjedesekvens ifølge SEQ ID NO: 73; eller
(d) en tungkjedesekvens ifølge SEQ ID NO: 78 og en lettkjedesekvens ifølge SEQ
20 ID NO: 74.

7. Det isolerte antistoffet eller det funksjonelle proteinet ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori antistoffet eller det funksjonelle proteinet utarmer B-celler *in vitro* med en EC50 på 10 nM eller mindre, 1 nM eller mindre eller
25 100 pM eller mindre, som målt i en human B-celle som utarmer ADCC-assay.

8. Antistoffet eller det funksjonelle proteinet ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori antistoffet eller det funksjonelle proteinet er i stand til å redusere *in vivo* prosentandelen av B-celler med opp til 90 % sammenlignet med
30 ubehandlet kontroll, som målt ved fluorescensaktivert celledatering (FACS) av B-celler.

9. Antistoffet eller det funksjonelle proteinet ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori antistoffet eller det funksjonelle proteinet ikke har
35 agonistisk aktivitet.

10. Antistoffet ifølge et hvilket som helst foregående krav, som er et fullstendig humant eller humanisert IgG1-antistoff.
- 5 11. Antistoffet ifølge et hvilket som helst foregående krav, som omfatter en mutert eller kjemisk modifisert aminosyre-Fc-region, hvori den muterte eller kjemisk modifiserte Fc-regionen tilveiebringer økt ADCC-aktivitet sammenlignet med villtype Fc-region.
- 10 12. Antistoffet eller det funksjonelle proteinet ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori antistoffet eller proteinet er hypofukosylert eller ikke-hypofukosylert og har reduserte mengder av eller ingen fukosylrester.
- 15 13. Antistoffet ifølge et hvilket som helst foregående krav, som er fremstilt ved rekombinant ekspresjon i en cellelinje som mangler fukosyltransferase, for eksempel en pattedyr-cellelinje med utilstrekkelig ekspresjon av FUT8-gen som koder for fukosyltransferase, og derved øker ADCC-aktiviteten til antistoffer fremstilt deri sammenlignet med cellelinje som uttrykker villtype FUT8-gen.
- 20 14. Antistoffet eller det funksjonelle proteinet ifølge et hvilket som helst foregående krav, som er kryssblokkert fra binding til BAFFR av minst ett antistoff ifølge krav 6.
- 25 15. Antistoffet eller det funksjonelle proteinet ifølge et hvilket som helst foregående krav, som kryssblokkerer eller er kryssblokkert av minst ett antistoff ifølge krav 6 fra å binde til BAFFR.
- 30 16. Farmasøytisk sammensetning omfattende et antistoff ifølge et funksjonelt protein ifølge et hvilket som helst foregående krav.
- 35 17. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 16 i kombinasjon med én eller flere av en farmasøytisk akseptabel eksipient, tynner eller bærer.
18. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 16 eller 17, ytterligere omfattende andre aktive ingredienser.

19. Antistoffet, det funksjonelle proteinet eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst foregående krav, for bruk som medikament.
- 5 20. Antistoffet, det funksjonelle proteinet eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst foregående krav, for bruk i behandling av autoimmune sykdommer.
- 10 21. Antistoffet, det funksjonelle proteinet eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 20 for bruk i behandling av revmatoid artritt, systemisk lupus erytematose, Sjögrens syndrom, pemphigus vulgaris eller multipel sklerose.
- 15 22. Antistoffet, det funksjonelle proteinet eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst foregående krav, for bruk i behandling av B-celle-neoplasme.
- 20 23. Antistoffet, det funksjonelle proteinet eller den farmasøytiske sammensetningen for bruk ifølge krav 22, hvori B-celle-neoplasmen er lymfom, leukemi eller myelom.
- 25 24. Antistoffet, det funksjonelle proteinet eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 22 eller krav 23 for bruk i behandling av B-celle-non-Hodgkins lymfomer.
- 30 25. Antistoffet, det funksjonelle proteinet eller den farmasøytiske sammensetningen for bruk ifølge krav 24, hvori B-celle-non-Hodgkins-lymfomene er lite lymfocytisk lymfom, lymfoplasmacytoid lymfom, kappecellelymfom, follikulært lymfom, mykose-assosiert lymfoid vevs-lymfom, diffust stor-cellet lymfom og Burkitts lymfom; forløper B-lymfoblastisk leukemi; og B-celle kronisk lymfocytisk leukemi og multippelt myelom.
- 35 26. Isolert nukleinsyre som koder for antistoffet eller det funksjonelle proteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–25.
27. Klonings- eller ekspresjonsvektor omfattende én eller flere nukleinsyrer ifølge krav 26.

28. Klonings- eller ekspresjonsvektor ifølge krav 27, som omfatter minst én nukleinsyre valgt fra gruppen bestående av SEQ ID NO 79-86.

5 29. Vertscelle omfattende én eller flere klonings- eller ekspresjonsvektorer ifølge krav 27 eller krav 28.

10 30. Fremgangsmåte for fremstilling av et antistoff eller et funksjonelt protein ifølge et hvilket som helst av kravene 1–25, omfattende dyrking av vertscellen ifølge krav 29 og isolering av antistoffet eller det funksjonelle proteinet.

31. Fremgangsmåten ifølge krav 30, hvori vertscellen er en cellelinje som mangler fukosyltransferaseekspresjon.

15 32. Fremgangsmåten ifølge krav 31, hvori cellelinjen er en pattedyrceelle med utilstrekkelig ekspresjon av et gen som koder for fukosyltransferase, foretrukket en CHO-cellelinje med utilstrekkelig FUT8-gen.