



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2342227 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.02.29
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2015.10.07
(86)	European Application Nr.	09760483.9
(86)	European Filing Date	2009.11.06
(87)	The European Application's Publication Date	2011.07.13
(30)	Priority	2008.11.07, US, 112323 P 2009.06.02, US, 183291 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 MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
	Designated Extension States:	AL BA RS
(73)	Proprietor	Amgen Research (Munich) GmbH, Staffelseestrasse 2, 81477 München, DE-Tyskland
(72)	Inventor	ZUGMAIER, Gerhard, Bavariastrasse 9a, 80336 München, DE-Tyskland DEGENHARD, Evelyn, Lenzfriederstr. 14, 80637 München, DE-Tyskland
(74)	Agent or Attorney	Kipa AB, Box 1065, SE-25110 HELSINGBORG, Sverige

(54)	Title	TREATMENT OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA
(56)	References Cited:	WO-A1-98/08875 WO-A1-2007/068354 BARGOU RALF ET AL: "Tumor regression in cancer patients by very low doses of a T cell-engaging antibody." SCIENCE (NEW YORK, N.Y.) 15 AUG 2008, vol. 321, no. 5891, 15 August 2008 (2008-08-15), pages 974-977, XP002572417 ISSN: 1095-9203 ANDERSON P M ET AL: "G19.4(alpha CD3) x B43(alpha CD19) monoclonal antibody heteroconjugate triggers CD19 antigen-specific lysis of t(4;11) acute lymphoblastic leukemia cells by activated CD3 antigen-positive cytotoxic T cells." BLOOD 1 DEC 1992, vol. 80, no. 11, 1 December 1992 (1992-12-01), pages 2826-2834, XP002572418 ISSN: 0006-4971 LÖFFLER A ET AL: "A recombinant bispecific single-chain antibody, CD19 x CD3, induces rapid and high lymphoma-directed cytotoxicity by unstimulated T lymphocytes." BLOOD 15 MAR 2000, vol. 95, no. 6, 15 March 2000 (2000-03-15), pages 2098-2103, XP002572419 ISSN: 0006-4971 Anonymous: "Phase II Study of the BiTE® Blinatumomab (MT103) in Patients With Minimal Residual Disease of B-Precursor Acute ALL" 11 August 2008 (2008-08-11), 11 August 2008 (2008-08-11), XP002572438 Retrieved from the Internet: URL: http://clinicaltrials.gov/archive/NCT00560794/2008_08_11 [retrieved on 2010-03-10] TOPP MAX S ET AL: "Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia

patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival.", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY : OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY 20 JUN 2011, vol. 29, no. 18, 20 June 2011 (2011-06-20) , pages 2493-2498, ISSN: 1527-7755

JEHA SIMA: "New therapeutic strategies in acute lymphoblastic leukemia.", SEMINARS IN HEMATOLOGY JAN 2009, vol. 46, no. 1, January 2009 (2009-01), pages 76-88, ISSN: 0037-1963

DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US November 2008 TOPP MAX ET AL: 'Treatment with Anti-CD19 BiTE Antibody Blinatumomab (MT103/MEDI-538) Is Able to Eliminate Minimal Residual Disease (MRD) in Patients with B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): First Results of An Ongoing Phase II Study.' Database accession no. PREV200900258624 & BLOOD, vol. 112, no. 11, November 2008 (2008-11), pages 672-673, 50TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN- SOCIETY-OF- HEMATOLOGY; SAN FRANCISCO, CA, USA; DECEMBER 06 -09, 2008 ISSN: 0006-4971

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. En CD19xCD3-bispesifikk enkeltkjedet antistoffkonstruksjon for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling, lindring eller eliminering av akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) hos en voksen pasient.
2. CD19xCD3-bispesifikk enkeltkjedet antistoffkonstruksjon for anvendelse ifølge krav 1, hvor nevnte akutte lymfoblastiske leukemi (ALL) er akutt B-avstamming lymfoblastisk leukemi, fortrinnsvis akutt B-forløper lymfoblastisk leukemi.
3. CD19xCD3-bispesifikk enkeltkjedet antistoffkonstruksjon for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvor nevnte akutte lymfoblastiske leukemi (ALL) er motstandsdyktig overfor kjemoterapi hos pasienter som ikke er kvalifisert for allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon.
4. CD19xCD3-bispesifikk enkeltkjedet antistoffkonstruksjon for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, etterfulgt av allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon eller hvori nevnte fremgangsmåte erstatter allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon hos pasienter med behov for allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon.
5. CD19xCD3-bispesifikk enkeltkjedet antistoffkonstruksjon for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor fremgangsmåten er for behandling, lindring eller eliminering av minimal restsykdom (MRD) hos en pasient med akutt lymfoblastisk leukemi (ALL).
6. CD19xCD3-bispesifikk enkeltkjedet antistoffkonstruksjon for anvendelse ifølge krav 5, hvor nevnte pasient er MRD-positiv i komplett hematologisk remisjon.
7. CD19xCD3-bispesifikk enkeltkjedet antistoffkonstruksjon for anvendelse ifølge krav 5 eller 6, hvor administrering av nevnte farmasøytiske sammensetning resulterer i stabil sykdom eller omdanner MRD-positiv akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) til en MRD-negativ status.
8. CD19xCD3-bispesifikk enkeltkjedet antistoffkonstruksjon for anvendelse av et hvilket som helst av kravene 5 til 7, hvor MRD blir målt med kvantitativ påvisning av individuelle rearrangementer av immunoglobulingener eller T-celle-reseptor (TCR)

rearrangementer, eller ved bcr/abl-fusjonstranskripter eller med t(4;11)- translokasjoner ved hjelp av PCR- eller FACS-analyse.

- 5 **9.** CD19xCD3-bispesifikk enkeltkjedet antistoffkonstruksjon for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor de tilsvarende variable tungkjederegioner (VH) og de tilsvarende variable lettkjederegioner (VL) i nevnte CD19xCD3-bispesifikke enkeltkjedete antistoffkonstruksjon er anordnet fra N-enden til C-enden, i rekkefølgen $V_L(\text{CD19})-V_H(\text{CD19})-V_H(\text{CD3})-V_L(\text{CD3})$.
- 10 **10.** CD19xCD3-bispesifikk enkeltkjedet antistoffkonstruksjon for anvendelse ifølge krav 9, hvor nevnte CD19xCD3-bispesifikke enkeltkjedete antistoffkonstruksjon omfatter en aminosyresekvens som angitt i SEQ ID NO. 1, eller en aminosyresekvens som er minst 90 %, fortrinnsvis 95 % identisk med SEQ ID NO. 1.
- 15 **11.** CD19xCD3-bispesifikk enkeltkjedet antistoffkonstruksjon for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvor en behandlingssyklus er en 4-ukers kontinuerlig infusjon, etterfulgt av gjentatte sykluser etter et 2-ukers behandlingsfritt intervall.
- 20 **12.** CD19xCD3-bispesifikk enkeltkjedet antistoffkonstruksjon for anvendelse ifølge krav 11, hvor behandlingssyklusen gjentas minst tre ganger, etter bestemmelse av en MRD-negativ status (konsolidering).
- 25 **13.** CD19xCD3-bispesifikk enkeltkjedet antistoffkonstruksjon for anvendelse av et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvor den CD19xCD3-bispesifikke enkeltkjedete antistoffkonstruksjonen skal administreres i en daglig dose på 10 µg til 100 µg pr. kvadratmeter av pasientens kroppsoverflate.
- 30 **14.** CD19xCD3-bispesifikk enkeltkjedet antistoffkonstruksjon for anvendelse ifølge krav 13, hvor den CD19xCD3-bispesifikke enkeltkjedete antistoffkonstruksjonen skal administreres i en daglig dose på 15 µg til 30 µg pr. kvadratmeter av pasientens kroppsoverflate.
- 35 **15.** CD19xCD3-bispesifikk enkeltkjedet antistoffkonstruksjon for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvor den CD19xCD3-bispesifikke enkeltkjedete antistoffkonstruksjonen skal administreres i en daglig dose på 15 µg, 30 µg, 60 µg eller 90 µg pr. kvadratmeter av pasientens kroppsoverflate.

- 16.** CD19xCD3-bispesifikk enkeltkjedet antistoffkonstruksjon for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvor den CD19xCD3-bispesifikke enkeltkjedete antistoffkonstruksjonen skal administreres i en dose på 5 µg pr. kvadratmeter av pasientens kroppsoverflate ved første dag(er) av infusjonsperioden, etterfulgt av administrering av 15 µg pr. kvadratmeter av pasientens kroppsoverflate ved påfølgende dag(er) av infusjonsperioden, etterfulgt av administrering av 45 µg pr. kvadratmeter av pasientens kroppsoverflate som daglig dose for den gjenværende behandlingsperioden.
- 17.** CD19xCD3-bispesifikk enkeltkjedet antistoffkonstruksjon for anvendelse ifølge krav 16, hvor den første dosen skal administreres i en, to eller flere dager eller i syv dager.