



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2344539 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/30 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2015.07.06
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2015.02.11
(86)	European Application Nr.	09764710.1
(86)	European Filing Date	2009.11.06
(87)	The European Application's Publication Date	2011.07.20
(30)	Priority	2008.11.07, US, 112323 P 2009.06.02, US, 183291 P 2009.06.29, US, 221269 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
(74)	Agent or Attorney	Kipa AB, Box 1065, SE-25110 HELSINGBORG, Sverige

(54)	Title	TREATMENT OF PEDIATRIC 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/NCT0_0560794/2008_08_11 [retrieved on 2010-03-10] PUI CHING-HON ET AL: "Acute lymphoblastic leukaemia." LANCET 22 MAR 2008, vol. 371, no. 9617, 22 March 2008 (2008-03-22), pages 1030-1043, XP002574385 ISSN: 1474-547X HANDGRETINGER R ET AL: "Complete remission after blinatumomab-induced donor T-cell activation in three pediatric patients with post-transplant relapsed acute lymphoblastic leukemia", LEUKEMIA, vol. 25, 2011, pages 181-184,

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/>

P a t e n t k r a v

1. CD19xCD3-bispesifikt enkeltkjedet antistoffkonstrukt for anvendelse i en
5 fremgangsmåte for behandling, lindring eller eliminering av pediatrik akutt lymfatisk
leukemi (ALL) hos en pediatrik ALL-pasient..
2. Konstruktet for anvendelsen ifølge krav 1, der den pediatrike akutte
lymfatiske leukemien (ALL) er pediatrik B-avstammende akutt lymfatisk leukemi
10 (ALL), fortrinnsvis pediatrik B-forløperakutt lymfatisk leukemi ALL, mer foretrukket
pediatrik pro-B ALL, pre-B ALL eller vanlig ALL (cALL)..
3. Konstruktet for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, der den akutte lymfatiske
leukemien (ALL) er refraktær og/eller relapserende ALL..
15
4. Konstruktet for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, der
fremgangsmåten er for behandling, lindring eller eliminering av minimal restsykdom
(MRD) hos en pediatrik ALL-pasient..
5. Konstruktet for anvendelsen ifølge krav 4, der den pediatrike ALL-pasienten er
20 MRD-positiv i fullstendig hematologisk remisjon..
6. Konstruktet for anvendelsen ifølge krav 4 eller 5, der MRD-en måles med
kvantitativ deteksjon av minst én av de cytogenetiske abnormitetene eller
rearrangementene valgt fra gruppen bestående av:
25 t(12;21)[TEL-AML1];
t(1;19;)[E2A-PBX];
t(4;11)[AF4-MLL];
t(9;22)[BCR-ABL];
hyperdiploidi eller trisomier av kromosomene 4, 10 og 17; hypodiploidi;
30 rearrangementer av immunoglobulingener; og
T-cellereseptorrearrangementer (TCR-rearrangementer).
7. Konstruktet for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 6, der de
tilsvarende variable tungkjederegionene (VH) og de tilsvarende variable
35 lett kjederegionene (VL) i det CD19xCD3-bispesifikke enkeltkjededede
antistoffkonstruktet anordnes, fra N-enden til C-enden, i rekkefølgen, VL(CD19)-
VH(CD19)-VH(CD3)-VL(CD3).

8. Konstruktet for anvendelsen ifølge krav 7, der det CD19xCD3-bispesifikke enkeltkjedede antistoffkonstruktet omfatter en aminosyresekvens som fremsatt i SEQ ID NO. 1, eller en aminosyresekvens som er minst 90 %, fortrinnsvis 95 % identisk med SEQ ID NO. 1.

5

9. Konstruktet for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, der den farmasøytiske sammensetningen omfattende et CD19xCD3-bispesifikt enkeltkjedet antistoffkonstrukt skal administreres ved kontinuerlig infusjon i minst fire uker etterfulgt av et 2-ukers behandlingsfritt intervall.

10

10. Konstruktet for anvendelsen ifølge krav 9, der administreringen skal gjentas minst to, tre, fire, fem, seks, sju, åtte, ni eller ti ganger, etter bestemmelse av en MRD-negativ status.

15

11. Konstruktet for anvendelsen ifølge krav 9 eller 10, der fremgangsmåten er for allogen stamcelletransplantasjon (HSCT) for å omdanne den MRD-positive ALL-en til en MRD-negativ status.

20

12. Konstruktet for anvendelsen ifølge krav 9 eller 10, der fremgangsmåten er etter allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT).

13. Konstruktet for anvendelsen ifølge krav 12, der et CD19xCD3-bispesifikt enkeltkjedet antistoffkonstrukt induserer en transplantat-mot-leukemi (GvL)-effekt.

25

14. Konstruktet for anvendelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 13, der det CD19xCD3-bispesifikke enkeltkjedede antistoffkonstruktet skal administreres i en daglig dose på 10 til 100 µg per kvadratmeter pasientkroppsoverflateareal.

30

15. Konstruktet for anvendelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 13, der det CD19xCD3-bispesifikke enkeltkjedede antistoffkonstruktet skal administreres i en daglig dose på 15 til 30 µg per kvadratmeter pasientkroppsoverflateareal.

35

16. Konstruktet for anvendelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 13, der det CD19xCD3-bispesifikke enkeltkjedede antistoffkonstruktet skal administreres i en daglig dose på 15 µg, 30 µg, 60 µg eller 90 µg per kvadratmeter pasientkroppsoverflateareal.

17. Konstruktet for anvendelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 13, der det CD19xCD3-bispesifikke enkeltkjedede antistoffkonstruktet skal administreres i en dose på 5 µg på den første dagen(e), etterfulgt av administrering av 15 µg de(n) etterfølgende dagen(e), etterfulgt av administrering med 30 eller 45 µg per kvadratmeter pasientkroppsoverflateareal som daglig dose for den gjenværende administreringsperioden av i alt 4 uker..

18. Konstruktet for anvendelsen ifølge krav 17, der de to innledende dosene administreres i 2, 3, 4, 5, 6, eller 7 dager eller enda lenger..

19. Konstruktet for anvendelsen ifølge krav 1 eller 2, der pasienten er ikke-kvalifisert for allogen stamcelletransplantasjon..