



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2464382 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.09.11
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.05.03
(86)	European Application Nr.	10747168.2
(86)	European Filing Date	2010.08.12
(87)	The European Application's Publication Date	2012.06.20
(30)	Priority	2009.08.14, EP, 09010489
(84)	Designated Contracting States:	AL 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:	RS
(73)	Proprietor	Roche Glycart AG, Wagistrasse 18, 8952 Schlieren-Zuerich, CH-Sveits
(72)	Inventor	HERTING, Frank, An der Freiheit 29a, 82377 Penzberg, DE-Tyskland KLEIN, Christian, Chapfstrasse 26B, 8906 Bonstetten, CH-Sveits
(74)	Agent or Attorney	Plougmann Vingtoft, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	COMBINATION THERAPY OF AN AFUCOSYLATED CD20 ANTIBODY WITH BENDAMUSTINE
(56)	References Cited:	WO-A1-2010/083365 WO-A2-2004/103301 WO-A2-2009/053038 DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; November 2008 (2008-11), FISCHER KIRSTEN ET AL: "Bendamustine in Combination with Rituximab (BR) for Patients with Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Multicentre Phase II Trial of the German CLL Study Group (GCLLSG)", XP002559057, Database accession no. PREV200900257032 & BLOOD, vol. 112, no. 11, November 2008 (2008-11), page 128, 50TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN- SOCIETY-OF-HEMATOLOGY; SAN FRANCISCO, CA, USA; DECEMBER 06 -09, 2008 ISSN: 0006-4971 UMANA PABLO ET AL.: "GA101, a novel humanized type II CD20 antibody with glycoengineered Fc and enhanced cell death induction, exhibits superior anti-tumour efficacy and superior tissue B-cell depletion in vivo", BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, vol. 110, no. 11, abstract:2348, 2007, XP2559271, ISSN: 0006-4971 UMANA P ET AL: "Novel 3(rd) generation humanized type II CD20 antibody with glycoengineered fc and modified elbow hinge for enhanced ADCC and superior apoptosis induction", BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, vol. 108, no. 11, PART 1, 9 December 2006 (2006-12-09), page 72A, XP008087672, ISSN: 0006-4971 DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 16 November 2003 (2003-11-16), RUMMEL MATHIAS J ET AL: "Bendamustine and rituximab act synergistically in vitro and are effective in the treatment of relapsed or refractory

indolent and mantle-cell lymphomas.", XP002559058, Database accession no. PREV200400172552 & BLOOD, vol. 102, no. 11, 16 November 2003 (2003-11-16), page 104a, 45TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY; SAN DIEGO, CA, USA; DECEMBER 06-09, 2003 ISSN: 0006-4971

DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; November 2008 (2008-11), SALLES GILLES ANDRE ET AL: "A Phase I/II Study of RO5072759 (GA101) in Patients with Relapsed/Refractory CD20(+) Malignant Disease", XP002559059, Database accession no. PREV200900256936 & BLOOD, vol. 112, no. 11, November 2008 (2008-11), page 93, 50TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY; SAN FRANCISCO, CA, USA; DECEMBER 06-09, 2008 ISSN: 0006-4971

ROBAK T: "How to improve the treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia?", LEUKEMIA RESEARCH, 13 August 2009 (2009-08-13), pages 1-4, XP002559060, DOI: 10.1016/j.leukres.2009.07.033

KNAUF W: "Bendamustine in the treatment of chronic lymphocytic leukemia", EXPERT REVIEW OF ANTICANCER THERAPY 2009 EXPERT REVIEWS LTD. GBR, vol. 9, no. 2, 13 August 2009 (2009-08-13), pages 165-174, XP8115831, ISSN: 1473-7140

PLOSKER GREG L ET AL: "Bendamustine A Review of its Use in the Management of Indolent Non-Hodgkin Lymphoma", DRUGS, ADIS INTERNATIONAL LTD, NZ, vol. 68, no. 18, 1 January 2008 (2008-01-01), pages 2645-2660, XP009121943, ISSN: 0012-6667

CHESON BRUCE D ET AL: "Bendamustine: rebirth of an old drug", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY, US, vol. 27, no. 9, 20 March 2009 (2009-03-20), pages 1492-1501, XP009124323, ISSN: 0732-183X

HOFFMANN-LA ROCHE: "A Study of RO5072759 With Chlorambucil in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia", CLINICAL TRIALS, [Online] 6 November 2009 (2009-11-06), XP002559062, Retrieved from the Internet: URL:http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT_01010061?intr=ro5072759&rank=4 [retrieved on 2009-12-04]

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. Anvendelse av et afukosylert anti-CD20-antistoff med en fukosemengde på 60 % eller mindre av den totale mengden oligosakkarider (sukkerarter) ved
5 Asn297, for fremstilling av et medikament for behandling av kreft i kombinasjon med bendamustin, **karakterisert ved at** kreften er en CD20-uttrykkende kreft, og **ved at** antistoffet omfatter en aminosyresekvens av den variable regionen av den tunge kjeden (VH) av SEQ ID NO: 7,
og en aminosyresekvens av den variable regionen av den lette kjeden (VL) av SEQ
10 ID NO: 20.
2. Anvendelse ifølge krav 1, **karakterisert ved at** fukosemengden er mellom 40 % og 60 %.
- 15 3. Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 2, **karakterisert ved at** den CD20-uttrykkende kreften er et non-Hodgkins lymfom av B-celletype (NHL).
4. Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, **karakterisert ved at** ett eller flere ytterligere andre cytotoksiske midler, kjemoterapeutiske midler eller
20 anti-kreftmidler, eller forbindelser eller ioniserende stråling som forsterker virkningen av slike midler, administreres.
5. Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, **karakterisert ved at** antistoffet administreres i en dose på 800 til 1200 mg på dag 1, 8, 15 i en 6-ukers
25 doseringssyklus og deretter i en dosering på 800 til 1200 mg på dag 1 i opptil fem 4-ukers doseringssykluser, og bendamustin administreres i en dosering på 80 mg/m² til 110 mg/m² på dag 1 og 2 i opptil seks 4-ukers doseringssykluser.
6. Afukosylert anti-CD20-antistoff med en fukosemengde på 60 % eller mindre av
30 den totale mengden oligosakkarider (sukkerarter) ved Asn297, for anvendelse ved behandling av kreft i kombinasjon med bendamustin, **karakterisert ved at** kreften er en CD20-uttrykkende kreft og **ved at** antistoffet omfatter en

aminosyresekvens av den variable regionen av den tunge kjeden (VH) av SEQ ID NO: 7, og en aminosyresekvens av den variable regionen av den lette kjeden (VL) av SEQ ID NO: 20.

5 7. Antistoffet ifølge anvendelsen av krav 6, **karakterisert ved at** fukosemengden er mellom 40 % og 60 %.

8. Antistoffet ifølge anvendelsen av et hvilket som helst av kravene 6 eller 7, **karakterisert ved at** den CD20-uttrykkende kreften er et non-Hodgkins lymfom
10 av B-celletype (NHL).

9. Antistoffet ifølge anvendelsen av et hvilket som helst av kravene 6 til 8, **karakterisert ved at** ett eller flere ytterligere andre cytotoksiske, kjemoterapeutiske eller anti-kreftmidler, eller forbindelser eller ioniserende stråling
15 som forsterker virkningen av slike midler, administreres.

10. Antistoffet ifølge anvendelsen av et hvilket som helst av kravene 6 til 9, **karakterisert ved at** antistoffet administreres i en dose på 800 til 1200 mg på dag 1, 8, 15 i en 6-ukers doseringssyklus og deretter i en dosering på 800 til
20 1200 mg på dag 1 i opptil fem 4-ukers doseringssykluser, og bendamustin administreres i en dose på 80 mg/m² til 110 mg/m² på dag 1 og 2 i opptil seks 4-ukers doseringssykluser.