



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2621531 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)
A61K 38/05 (2006.01)
A61K 38/07 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.04.24
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.11.30
(86)	European Application Nr.	11761360.4
(86)	European Filing Date	2011.09.26
(87)	The European Application's Publication Date	2013.08.07
(30)	Priority	2010.09.27, EP, 10180485 2010.09.27, US, 386619 P 2011.01.31, US, 201161437696 P 2011.03.29, US, 201161468607 P 2011.05.17, US, 201161486814 P
(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 RS SE SI SK SM TR
	Designated Extension States:	BA ME
(73)	Proprietor	MorphoSys AG, Semmelweisstrasse 7, 82152 Martinsried/Planegg, DE-Tyskland
(72)	Inventor	ROJKJAER, Lisa, Frohmoosstrasse 38h, 8908 Hedingen, CH-Sveits BOXHAMMER, Rainer, Egmatinger Str.5, 85653 Aying, DE-Tyskland ENDELL, Jan, Barer Str. 36, 80333 München, DE-Tyskland WINDERLICH, Mark, Implersstr. 52, 81371 München, DE-Tyskland SAMUELSSON, Christofer, Daisenbergerstr. 1, 83607 Holzkirchen, DE-Tyskland
(74)	Agent or Attorney	Plougmann Vingtoft, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54) Title **ANTI-CD38 ANTIBODY AND LENALIDOMIDE OR BORTEZOMIB FOR THE TREATMENT OF MULTIPLE MYELOMA AND NHL**

(56) References
Cited: WO-A2-2007/042309
 WO-A2-2008/037257
 WIERNIK PETER H: "Treatment of hematologic neoplasms with new immunomodulatory drugs (IMiDs).", CURRENT TREATMENT OPTIONS IN ONCOLOGY APR 2009 LNKD-PUBMED:19016330, vol. 10, no. 1-2, April 2009 (2009-04), pages 1-15, XP009145844, ISSN:

1534-6277

STEVENSON G T: "CD38 as a therapeutic target", MOLECULAR MEDICINE 200611 US LNKD-DOI:10.2119/2006-00082.STEVENSON, vol. 12, no. 11-12, November 2006 (2006-11), pages 345-346, XP009145827, ISSN: 1076-1551

RICHARDS TIFFANY ET AL: "Advances in treatment for relapses and refractory multiple myeloma", MEDICAL ONCOLOGY (TOTOWA), vol. 27, no. Suppl. 1, June 2010 (2010-06), pages 25-42, XP009145832, ISSN: 1357-0560

LAPALOMBELLA ROSA ET AL: "Lenalidomide down-regulates the CD20 antigen and antagonizes direct and antibody-dependent cellular cytotoxicity of rituximab on primary chronic lymphocytic leukemia cells", BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, vol. 112, no. 13, 15 December 2008 (2008-12-15), pages 5180-5189, XP009145765, ISSN: 0006-4971

GHOSH NILANJAN ET AL: "Bortezomib and Thalidomide, a Steroid Free Regimen in Newly Diagnosed Patients with Multiple Myeloma", BLOOD, vol. 114, no. 22, November 2009 (2009-11), page 1119, XP009145845, & 51ST ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-HEMATOLOGY; NEW ORLEANS, LA, USA; DECEMBER 05 -08, 2009

VAN DER VEER MICHAEL S ET AL: "Towards effective immunotherapy of myeloma: enhanced elimination of myeloma cells by combination of lenalidomide with the human CD38 monoclonal antibody daratumumab.", HAEMATOLOGICA FEB 2011 LNKD- PUBMED:21109694, vol. 96, no. 2, February 2011 (2011-02), pages 284-290, XP009145823, ISSN: 1592-8721

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 synergistisk kombinasjon av et antistoff som er spesifikt for CD38 omfattende en HCDR1-region av sekvens SYYMN (SEQ ID NO: 14), en HCDR2-region av sekvens GISGDPSNTYYADSVKG (SEQ ID NO: 2), et HCDR3 av sekvens DLPLVYTGfAY (SEQ ID NO: 3), en LCDR1-region av sekvens SGDNLRHYYVY (SEQ ID NO: 4), en LCDR2-region av sekvens GDSKRPS (SEQ ID NO: 5), og en LCDR3-region av sekvens QTYTGGASL (SEQ ID NO: 6) og

(a) thalidomid, lenalidomid eller pomalidomid; eller
(b) bortezomib,
for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av multippelt myelom og/eller non-Hodgkins lymfom.

2. Kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 1, omfattende en HCDR1-region av sekvens GFTFSSYYMN (SEQ ID NO: 1).

3. Kombinasjon for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvor antistoffet omfatter en variabel tungkjede av sekvensen

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMNWVRQAPGKGLE
WVSGISGDPSNTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAV
YYCARDLPLVYTGfAYWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO: 10)

og en variabel lett kjede av sekvensen

DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNL RHYYVYWYQQKPGQAPVLVIY
GDSKRPSGIPER
FSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQTYTGGASLVFGGGTKLTVLG
Q (SEQ ID NO: 11).

4. Kombinasjon for anvendelse ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor nevnte antistoff er et IgG.

5. Kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 4, hvor nevnte antistoff omfatter en IgG1-Fc-region.

6. Kombinasjon for anvendelse ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor antistoffet omfatter en modifisert Fc-region, hvori nevnte modifikasjon øker ADCC-aktivitet.

5 **7.** Kombinasjon for anvendelse ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor nevnte antistoff og nevnte thalidomid, lenalidomid, pomalidomid eller bortezomib administreres separat.

10 **8.** Kombinasjon for anvendelse ifølge hvilket som helst av de foregående krav, som er i stand til å redusere bein lysis med en minst to ganger bedre effekt enn lenalidomid og/eller bortezomib alene.

9. Kombinasjon for anvendelse ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor antistoffet er kombinert med nevnte thalidomid, lenalidomid eller pomalidomid.

15 **10.** Kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 9, omfattende:

- (a) nevnte antistoff og nevnte lenalidomid;
- (b) nevnte antistoff og nevnte thalidomid; eller
- 20 (c) nevnte antistoff og nevnte pomalidomid.

11. Kombinasjon for anvendelse ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor nevnte antistoff og nevnte lenalidomid, thalidomid, pomalidomid eller bortezomib administreres deretter.

25 **12.** Kombinasjon for anvendelse ifølge krav 10 eller 11, hvor nevnte lenalidomid, thalidomid eller pomalidomid administreres før administrering av nevnte antistoff.

13. Kombinasjon for anvendelse ifølge krav 12, hvor lenalidomid, thalidomid eller
30 pomalidomid administreres minst 72 timer før administrering av nevnte antistoff.

14. Kombinasjon for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 9-13, som er i stand til å mediere dreping av CD38-uttrykkende AMO-1- og/eller NCI-H929-celler ved ADCC i nærvær av isolerte humane PBMCer med minst to ganger bedre effekt enn lenalidomid
35 alene.

15. Kombinasjon for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-8, omfattende nevnte antistoff og nevnte bortezomib.

16. Kombinasjon for anvendelse ifølge krav 15, som er i stand til å mediere dreping av CD38-uttrykkende LP-1- og/eller NCI-H929-celler ved ADCC i nærvær av isolerte humane PBMCer med minst to ganger bedre effekt enn bortezomib alene.