



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2748201 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07K 16/28 (2006.01)

C07K 16/40 (2006.01)

C07K 16/30 (2006.01)

C07K 16/46 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.05.07
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.12.13
(86)	European Application Nr.	12750364.7
(86)	European Filing Date	2012.08.21
(87)	The European Application's Publication Date	2014.07.02
(30)	Priority	2011.08.23, EP, 11178370 2012.05.16, EP, 12168192
(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
(73)	Proprietor	Roche Glycart AG, Wagistrasse 18, 8952 Schlieren, CH-Sveits
(72)	Inventor	AST, Oliver, Jakob Spaltensteinstrasse 12, CH-8303 Bassersdorf, CH-Sveits BRUENKER, Peter, Burgwiesenstrasse 3c, CH-8335 Hittnau, CH-Sveits FAUTI, Tanja, Ruetihofenstrasse 46, CH-8049 Zuerich, CH-Sveits FREIMOSER-GRUNDSCHOBBER, Anne, Neunbrunnenstrasse 76, CH-8050 Zuerich, CH-Sveits NEUMANN, Christiane, Im Gupfen 16, CH-8166 Niederweningen, CH-Sveits KLEIN, Christian, Chapfstrasse 26B, CH-8906 Bonstetten, CH-Sveits MOESSNER, Ekkehard, Felsenburgweg 5, CH-8280 Kreuzlingen, CH-Sveits UMANA, Pablo, Felsenrainstrasse 28, CH-8832 Wollerau, CH-Sveits
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54) Title **BISPECIFIC T CELL ACTIVATING ANTIGEN BINDING MOLECULES**

(56) References

Cited:

CHAN L A ET AL: "Variable region domain exchange in human IgGs promotes antibody complex formation with accompanying structural changes and altered effector functions", MOLECULAR IMMUNOLOGY, PERGAMON, GB, vol. 41, no. 5, 1 July 2004 (2004-07-01), pages 527-538, XP002519620, ISSN: 0161-5890, DOI: 10.1016/J.MOLIMM.2004.03.034, W. SCHAEFER ET AL: "Immunoglobulin domain crossover as a generic approach for the production of bispecific IgG antibodies", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, vol. 108, no. 27, 5 July 2011 (2011-07-05), pages 11187-11192, XP055003817, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.1019002108, DIRK NAGORSEN ET AL: "Immunomodulatory therapy of cancer with T cell-engaging BiTE antibody blinatumomab", EXPERIMENTAL CELL RESEARCH, ACADEMIC PRESS, US, vol. 317, no. 9, 10 March 2011 (2011-03-10), pages 1255-1260, XP028205663, ISSN: 0014-4827, DOI: 10.1016/J.YEXCR.2011.03.010 [retrieved on 2011-03-16] cited in the application, BOSCH J J ET AL: "MCSP/CD3-bispecific single-chain antibody construct engages CD4+ and CD8+ T cells for lysis of MCSP-expressing human uveal

melanoma cells", INTERNET CITATION, 21 April 2010 (2010-04-21), XP002685799, Retrieved from the Internet: URL:<http://www.abstractsonline.com/PlanViewAbstract.aspx?mID=2521&sKey=ef81a5fa-b15c-4c4e-aa57-870b6479e274&cKey=a695d122-de20-451f-aeba-daf2b2a898f1&mKey={0591FA3B-AF EF-49D2-8E65-55F41EE8117E}> [retrieved on 2012-10-23], OSHIMI ET AL: "Increased lysis of patient CD10-positive leukemic cells by T cells coated with anti-CD3 Fab' antibody cross-linked to anti-CD10 Fab' antibody.", BLOOD, vol. 77, no. 5, 1 March 1991 (1991-03-01), pages 1044-1049, XP055041891, ISSN: 0006-4971, TUTT A ET AL: "TRISPECIFIC F(AB')₃ DERIVATIVES THAT USE COOPERATIVE SIGNALING VIA THE TCR/CD3 COMPLEX AND CD2 TO ACTIVATE AND REDIRECT RESTING CYTOTOXIC T CELLS", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, THE AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS, US, vol. 147, no. 1, 1 July 1991 (1991-07-01), pages 60-69, XP000863699, ISSN: 0022-1767, MILLER KATHY ET AL: "Design, construction, and in vitro analyses of multivalent antibodies", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, THE AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS, US, vol. 170, no. 9, 1 May 2003 (2003-05-01), pages 4854-4861, XP002508787, ISSN: 0022-1767, EVAN P BOOY ET AL: "Monoclonal and bispecific antibodies as novel therapeutics", ARCHIVUM IMMUNOLOGIAE ET THERAPIAE EXPERIMENTALIS, BIRKHAUSER-VERLAG, BASEL, CH, vol. 54, no. 2, 1 April 2006 (2006-04-01), pages 85-101, XP019200147, ISSN: 1661-4917, DOI: 10.1007/S00005-006-0011-5, WO-A1-2009/018386, WO-A1-2009/080251, WO-A1-2009/080253, WO-A1-2009/080254, WO-A1-2010/115551, WO-A1-2010/115552, WO-A1-2010/115589, WO-A1-2010/136172, WO-A1-2010/145792, WO-A1-2010/145793, WO-A2-2007/073499, WO-A2-2007/075270, WO-A2-2008/119567, WOLF ET AL: "BiTEs: bispecific antibody constructs with unique anti-tumor activity", DRUG DISCOVERY TODAY, ELSEVIER, RAHWAY, NJ, US, vol. 10, no. 18, 15 September 2005 (2005-09-15), pages 1237-1244, XP005103829, ISSN: 1359-6446, DOI: 10.1016/S1359-6446(05)03554-3

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. T-celle-aktiverende bispesifikt antigenbindende molekyl, omfattende en første og en andre antigenbindende del, én av dem er et Fab-molekyl som er i stand til
5 spesifikt å binde seg til et aktiverende T-celle-antigen og den andre av dem er et Fab-molekyl som er i stand til spesifikt å binde seg til et målcelle-antigen, og et Fc-domene bestående av en første og en andre underenhet som er i stand til stabil assosiasjon;
hvor den første antigenbindende del er et Fab-kryssmolekyl, hvor enten den
10 variable eller den konstante region av Fab-lettkjeden og Fab-tungkjeden byttes;
hvor den første og den andre antigenbindende del fusjoneres med hverandre, eventuelt ved hjelp av en peptidlinker; og
hvor det T-celle-aktiverende bispesifikke antigenbindende molekyl ikke omfatter mer enn én antigenbindende del som er i stand til spesifikt å binde seg til et
15 aktiverende T-celle-antigen.

2. T-celle-aktiverende bispesifikt antigenbindende molekyl ifølge krav 1, hvor den andre antigenbindende del fusjoneres på C-terminus av Fab-tungkjeden til N-terminus av Fab-tungkjeden av den første antigenbindende del, hvor eventuelt
20 i) Fab-lettkjeden av den første antigenbindende del og Fab-lettkjeden av den andre antigenbindende del fusjoneres med hverandre, eventuelt ved hjelp av en peptidlinker; og/eller
ii) den første antigenbindende del fusjoneres på C-terminus av Fab-tungkjeden til N-terminus av den første eller andre underenhet av Fc-domenet.

25

3. T-celle-aktiverende bispesifikt antigenbindende molekyl ifølge krav 1, hvor den første antigenbindende del fusjoneres på C-terminus av Fab-tungkjeden til N-terminus av Fab-tungkjeden av den andre antigenbindende del, hvor eventuelt
i) Fab-lettkjeden av den første antigenbindende del og Fab-lettkjeden av den andre
30 antigenbindende del fusjoneres med hverandre, eventuelt ved hjelp av en peptidlinker; og/eller
ii) hvor den andre antigenbindende del fusjoneres på C-terminus av Fab-

tungkjeden til N-terminus av den første eller den andre underenhet av Fc-domenet.

4. T-celle-aktiverende bispesifikt antigenbindende molekyl ifølge krav 1, hvori den andre antigenbindende del fusjoneres på C-terminus av Fab-lettkjeden til N-terminus av Fab-lettkjeden av den første antigenbindende del, og hvori eventuelt den andre antigenbindende del fusjoneres på C-terminus av Fab-tungkjeden til N-terminus av den første eller den andre underenhet av Fc-domenet.

5. T-celle-aktiverende bispesifikt antigenbindende molekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, omfattende en tredje antigenbindende del som er et Fab-molekyl som er i stand til spesifikt å binde til et målcelle-antigen, hvori eventuelt den tredje antigenbindende del fusjoneres på C-terminus av Fab-tungkjeden til N-terminus av den første eller andre underenhet av Fc-domenet, og hvori eventuelt i) den andre og den tredje antigenbindende del hver fusjoneres på C-terminus av Fab-tungkjeden til N-terminus av én av underenhetene av Fc-domenet, og den første antigenbindende del fusjoneres på C-terminus av Fab-tungkjeden til N-terminus av Fab-tungkjeden av den andre antigenbindende del; eller ii) den første og den tredje antigenbindende del hver fusjoneres på C-terminus av Fab-tungkjeden til N-terminus av én av underenhetene av Fc-domenet, og den andre antigenbindende del fusjoneres på C-terminus av Fab-tungkjeden til N-terminus av Fab-tungkjeden av den første antigenbindende del.

6. T-celle-aktiverende bispesifikt antigenbindende molekyl ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori i) det T-celle-aktiverende bispesifikke antigenbindende molekyl definert i krav 5(i) og hvori den andre og den tredje antigenbindende del og Fc-domenet er del av et immunglobulinmolekyl, især et IgG-klasse-immunglobulin; ii) Fc-domenet er et IgG-, især et IgG₁- eller IgG₄-, Fc-domene; iii) Fc-domenet er et humant Fc-domene; og/eller iv) Fc-domenet omfatter en modifikasjon som fremmer assosiasjonen av den første og den andre underenhet av Fc-domenet, hvori i CH3-domenet av den første underenhet av Fc-domenet eventuelt erstattes en aminosyrerest med en

aminosyrerest som har et større sidekjedevolum, derved genereres et fremspring i CH3-domenet av den første underenhet, som kan posisjoneres i et hulrom i CH3-domenet av den andre underenhet, og i CH3-domenet av den andre underenhet av Fc-domenet erstattes en aminosyrerest med en aminosyrerest som har et mindre sidekjedevolum, derved genereres et hulrom i CH3-domenet av den andre underenhet i hvilket fremspringet i CH3-domenet av den første underenhet kan posisjoneres.

7. T-celle-aktiverende bispesifikt antigenbindende molekyl ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori

- i) Fc-domenet utviser redusert bindingsaffinitet til en Fc-reseptor og/eller redusert effektorfunksjon, sammenlignet med et nativt IgG1-Fc-domene;
- ii) Fc-domenet omfatter én eller flere aminosyresubstitusjoner som reduserer binding til en Fc-reseptor og/eller effektorfunksjonen;
- 15 iii) Fc-domenet omfatter én eller flere aminosyresubstitusjoner som reduserer binding til en Fc-reseptor og/eller effektorfunksjonen, hvori den ene eller flere aminosyresubstitusjoner er på én eller flere posisjoner valgt fra gruppen bestående av L234, L235 og P329 (EU-nummerering); og/eller
- (iv) hver underenhet av Fc-domenet omfatter tre aminosyresubstitusjoner som reduserer binding til en aktiverende Fc-reseptor og/eller effektorfunksjonen, hvori
- 20 aminosyresubstitusjonene er L234A, L235A og P329G (EU-nummerering).

8. T-celle-aktiverende bispesifikt antigenbindende molekyl ifølge krav 7, hvori

- i) Fc-reseptoren er en Fc γ -reseptor; eller
- 25 ii) effektorfunksjonen er antistoffavhengig celle-mediert cytotoxiskitet (ADCC).

9. T-celle-aktiverende bispesifikt antigenbindende molekyl ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori

- i) det aktiverende T-celle-antigen er CD3; og/eller
- 30 ii) målcelle-antigenet velges fra gruppen bestående av: melanomassosiert kondroitinsulfat-proteoglykan (MCSP), epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR), CD19, CD20, CD33, karsinoembryonalt antigen (CEA) og

fibroblastaktiveringsprotein (FAP).

10. Isolert polynukleotid som koder det T-celle-aktiverende bispesifikke antigenbindende molekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9.

5

11. Fremgangsmåte for fremstilling av det T-celle-aktiverende bispesifikke antigenbindende molekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, omfattende trinnene a) dyrke en vertscelle omfattende det isolerte polynukleotid ifølge krav 10, eller en vektor omfattende det isolerte polynukleotid ifølge krav 10, under betingelser som egner seg for ekspresjonen av det T-celle-aktiverende bispesifikke antigenmolekyl, og b) gjenvinne det T-celle-aktiverende bispesifikke antigenbindende molekyl.

10

12. Farmasøytisk sammensetning omfattende det T-celle-aktiverende bispesifikke antigenbindende molekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 og en farmasøytisk akseptert bærer.

15

13. T-celle-aktiverende bispesifikt antigenbindende molekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9 eller den farmasøytiske sammensetning ifølge krav 12

20

i) for anvendelse som medikament;

ii) for anvendelse i behandlingen av en lidelse hos et individ som har behov for dette;

iii) for anvendelse i behandlingen av en lidelse hos et individ som har behov for dette, hvori lidelsen er kreft; eller

25

iv) for anvendelse i en fremgangsmåte for å indusere lyses av en målcelle i et individ, omfattende å bringe en målcelle i kontakt med det T-celle-aktiverende bispesifikke antigenbindende molekyl i nærvær av en T-celle, hvori målcellen er en tumorcelle.