



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2748202 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/30 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.10.29
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.07.04
(86)	European Application Nr.	12755967.2
(86)	European Filing Date	2012.08.21
(87)	The European Application's Publication Date	2014.07.02
(30)	Priority	2011.08.23, EP, 11178371 2012.05.16, EP, 12168189
(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 10, 8952 Schlieren, Sveits
(72)	Inventor	AUER, Johannes, Angerstrasse 7, 82445 Schwaigen, Tyskland BRUENKER, Peter, Burgwiesenstrasse 3c, CH-8335 Hittnau, Sveits FAUTI, Tanja, Ruetihofenstrasse 46, CH-8049 Zuerich, Sveits NEUMANN, Christiane, Im Gupfen 16, CH-8166 Niederweiningen, Sveits KLEIN, Christian, Chapfstrasse 26B, CH-8906 Bonstetten, Sveits SCHAEFER, Wolfgang, Tannhaeuserring 190, 68199 Mannheim, Tyskland SUSTMANN, Claudio, Penzberger Strasse 3, 81373 München, Tyskland UMANA, Pablo, Felsenrainstrasse 28, CH-8832 Wollerau, Sveits
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	BISPECIFIC ANTIGEN BINDING MOLECULES
(56)	References Cited:	WO-A1-2009/018386, 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-A1-2010/115551, WO-A1-2010/115589, WO-A1-2010/145792, WO-A2-2007/073499, WO-A2-2008/119567, 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, 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], 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, WO-A1-2009/080251, WO-A1-2009/080254, WO-A1-2010/115552, WO-A1-2010/136172, WO-A1-2010/145793, WO-A2-2007/075270, 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, 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, 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/Plan/ViewAbstract.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], 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, WO-A1-2009/080253

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. Bispesifikt antigenbindende molekyl, som omfatter et første Fab-fragment som spesifikt binder seg til et første antigen, et andre Fab-fragment som spesifikt binder seg til et andre antigen, og et Fc-domene som består av en første og en andre underenhet som er i stand til stabil assosiasjon; hvori

a) det bispesifikke antigenbindende molekyl tilveiebringer monovalent binding til det første og/eller det andre antigenet,

b) (i) det første Fab-fragmentet fusjoneres ved sin C-terminal til N-terminalen av det andre Fab-fragmentet, som i sin tur fusjoneres ved sin C-terminal til N-terminalen til den første Fc-domeneunderenheten, eller (ii) det andre Fab-fragmentet fusjoneres ved sin C-terminal til N-terminalen til det første Fab-fragmentet, som i sin tur fusjoneres ved sin C-terminal til N-terminalen til den første Fc-domeneunderenheten,

c) i det første og/eller det andre Fab-fragmentet utføres én av de følgende erstatningene: (i) de variable domenene VL og VH erstattes av hverandre, eller (ii) de konstante domenene CL og CH1 erstattes av hverandre, under forutsetning av at den samme erstatningen ikke utføres i det første og det andre Fab-fragmentet, og

d) det bispesifikke antigenbindende molekylet ikke omfatter et enkeltkjedet Fab-fragment.

2. Det bispesifikke antigenbindende molekylet ifølge krav 1(b)(i), hvori det første Fab-fragmentet fusjoneres ved C-terminalen av sin tunge kjede til N-terminalen til den tunge kjede av det andre Fab-fragmentet, som i sin tur fusjoneres ved C-terminalen til sin tunge kjede til N-terminalen til den første Fc-domeneunderenheten.

3. Det bispesifikke antigenbindende molekylet ifølge krav 1(b)(ii), hvori det andre Fab-fragmentet fusjoneres ved C-terminalen til sin tunge kjede til N-terminalen til den tunge kjeden til det første Fab-fragmentet, som i sin tur fusjoneres ved C-terminalen til sin tunge kjede til N-terminalen til den første Fc-

domeneunderenheten.

4. Det bispesifikke antigenbindende molekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori i tillegg Fab-lettkjeden til det første Fab-fragmentet og Fab-lettkjeden til det andre Fab-fragmentet fusjoneres med hverandre, eventuelt via et peptidbindeledd.
5. Det bispesifikke antigenbindende molekylet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori erstatningen utføres i det første Fab-fragmentet.
6. Det bispesifikke antigenbindende molekylet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, som består av det første Fab-fragmentet, det andre Fab-fragmentet, Fc-domenet og eventuelt ett eller flere peptidbindeledd.
7. Det bispesifikke antigenbindende molekylet ifølge et hvilket som helt av kravene 1 til 5, som omfatter et tredje Fab-fragment som spesifikt binder seg til det første eller det andre antigenet.
8. Det bispesifikke antigenbindende molekylet ifølge krav 7, hvori
 - i) det tredje Fab-fragmentet fusjoneres med den andre Fc-domeneunderenheten;
 - ii) det tredje Fab-fragmentet fusjoneres ved sin C-terminal til N-terminalen til den andre Fc-domeneunderenheten; og/eller
 - iii) det tredje Fab-fragmentet fusjoneres ved C-terminalen til sin tunge kjede til N-terminalen til den andre Fc-domeneunderenheten.
9. Det bispesifikke antigenbindende molekylet ifølge krav 7 eller 8, hvori det tredje Fab-fragmentet spesifikt binder seg til det andre antigenet.
10. Det bispesifikke antigenbindende molekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 9, hvori
 - i) det andre Fab-fragmentet, det tredje Fab-fragmentet og Fc-domenet er del av et immunglobulinmolekyl;

- ii) det andre Fab-fragmentet, det tredje Fab-fragmentet og Fc-domenet er del av et immunglobulinmolekyl, og immunglobulinmolekylet er et IgG-klasse-immunglobulinmolekyl;
- iii) det andre Fab-fragmentet, det tredje Fab-fragmentet og Fc-domenet er del av et immunglobulinmolekyl, og immunglobulinmolekylet er et IgG1- eller IgG4-underklasseimmunglobulinmolekyl; og/eller
- iv) det andre Fab-fragmentet, det tredje Fab-fragmentet og Fc-domenet er del av et immunglobulinmolekyl, og immunglobulinmolekylet er et humant immunglobulinmolekyl.

11. Det bispesifikke antigenbindende molekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 10, som består av et første Fab-fragment som spesifikt binder seg til det første antigenet, et immunglobulinmolekyl som spesifikt binder seg til det andre antigenet, og eventuelt ett eller flere peptidbindeledd.

12. Det bispesifikke antigenbindende molekylet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori

- i) den samme erstatningen utføres i Fab-fragmenter som spesifikt binder seg til det samme antigenet;
- ii) det bispesifikke antigenbindende molekylet tilveiebringer monovalent binding til det første antigenet;
- iii) en erstatning utføres kun i det første Fab-fragmentet;
- iv) Fc-domenet omfatter en modifikasjon som fremmer assosiasjonen av den første og den andre Fc-domeneunderenheten, og hvori det i CH3-domenet av den første underenheten av Fc-domenet erstattes en aminosyrerest med en aminosyrerest som har et større sidekjedevolum, idet det derved genereres et fremspring i CH3-domenet til den første underenheten som kan posisjoneres i et hulrom i CH3-domenet av den andre underenheten, og i CH3-domenet til den andre underenheten av Fc-domenet erstattes en aminosyrerest med en aminosyrerest som har et mindre sidekjedevolum, idet det derved genereres et hulrom i CH3-domenet av den andre underenheten i hvilket fremspringet i CH3-domenet av den første underenheten kan posisjoneres;

- v) Fc-domenet er et IgG-Fc-domene;
- vi) Fc-domenet er et IgG1- eller IgG4-Fc-domene; og/eller
- vii) Fc-domenet er humant.

13. Det bispesifikke antigenbindende molekylet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori (i) Fc-domenet omfatter én eller flere aminosyresubstitusjoner som reduserer bindingsaffiniteten til Fc-domenet til en Fc-reseptor og/eller reduserer effektorfunksjon, hvori aminosyresubstitusjonen er ved en posisjon valgt fra gruppen av E233, L234, L235, N297, P331 og P329 (EU-nummerering); eller (ii) Fc-domenet konstrueres til å omfatte en økt andel ikke-fukosylerte oligosakkarider, sammenlignet med et ikke-konstruert Fc-domene.

14. Isolert polynukleotid som koder for det bispesifikke antigenbindende molekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13.

15. Farmasøytisk sammensetning som omfatter det bispesifikke antigenbindende molekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

16. Det bispesifikke antigenbindende molekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13 eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 15

- i) for anvendelse som et medikament;
- ii) for anvendelse i behandlingen av en sykdom hos et individ som har behov derav; eller
- iii) for anvendelse i behandlingen av en sykdom hos et individ som har behov derav, hvori sykdommen er kreft.