



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2897981 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 37/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.08.14
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.06.07
(86)	European Application Nr.	13773476.0
(86)	European Filing Date	2013.09.19
(87)	The European Application's Publication Date	2015.07.29
(30)	Priority	2012.09.21, US, 201261704029 P 2013.01.17, US, 201361753461 P 2013.02.11, US, 201361763110 P 2013.05.24, US, 201361827098 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	Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA
(72)	Inventor	SMITH, Eric, 310 Lexington Avenue Apt. 4E, New York, NY 10016, USA PAPADOPOULOS, Nicholas, J., 59 Heritage Lane, Lagrangeville, NY 12540, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	ANTI-CD3 ANTIBODIES, BISPECIFIC ANTIGEN-BINDING MOLECULES THAT BIND CD3 AND CD20, AND USES THEREOF
------	-------	---

(56)	References Cited:	EP-A2- 2 500 353 WO-A1-2004/106383 US-A1- 2010 331 527 US-A1- 2007 081 993 WO-A2-2008/119567 WO-A2-2007/042261 WO-A2-2007/024715 WO-A2-2004/106380 WO-A1-2011/090762 WO-A1-2009/018411
------	----------------------	---

WO-A1-2005/040220

WO-A1-2007/093630

XIONG D ET AL: "Efficient inhibition of human B-cell lymphoma xenografts with an anti-CD20 X anti-CD3 bispecific diabody", CANCER LETTERS, NEW YORK, NY, US, vol. 177, 1 January 2002 (2002-01-01), pages 29-39, XP002980486, ISSN: 0304-3835, DOI: 10.1016/S0304-3835(01)00758-3

ALJA STEL ET AL: "The role of B cell-mediated T cell costimulation in the efficacy of the T cell retargeting bispecific antibody BIS20x3.", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 173, no. 10, 1 November 2004 (2004-11-01), pages 6009-6016, XP055089413, ISSN: 0022-1767

GALL J M ET AL: "T cells armed with anti-CD3 x anti-CD20 bispecific antibody enhance killing of CD20<+> malignant B cells and bypass complement-mediated rituximab resistance in vitro", EXPERIMENTAL HEMATOLOGY, ELSEVIER INC, US, vol. 33, no. 4, 1 April 2005 (2005-04-01), pages 452-459, XP027605406, ISSN: 0301-472X [retrieved on 2005-04-01]

MICHAEL STANGLMAIER ET AL: "Bi20 (fBTA05), a novel trifunctional bispecific antibody (anti-CD20 x anti-CD3), mediates efficient killing of B-cell lymphoma cells even with very low CD20 expression levels", INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER, vol. 123, no. 5, 1 September 2008 (2008-09-01), pages 1181-1189, XP055089407, ISSN: 0020-7136, DOI: 10.1002/ijc.23626

ARCHANA THAKUR ET AL: "Activated T cells from umbilical cord blood armed with anti-CD3 x anti-CD20 bispecific antibody mediate specific cytotoxicity against CD20+ targets with minimal allogeneic reactivity: a strategy for providing antitumor effects after cord blood transplants", TRANSFUSION, vol. 52, no. 1, 11 July 2011 (2011-07-11), pages 63-75, XP055034409, ISSN: 0041-1132, DOI: 10.1111/j.1537-2995.2011.03232.x

CARTER P J: "POTENT ANTIBODY THERAPEUTICS BY DESIGN", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, NATURE PUB. GROUP, vol. 6, 7 April 2006 (2006-04-07), pages 343-357, XP007901440, ISSN: 1474-1733, DOI: 10.1038/NRI1837

PAVEL STROP ET AL: "Generating Bispecific Human IgG1 and IgG2 Antibodies from Any Antibody Pair", JOURNAL OF MOLECULAR BIOLOGY, ACADEMIC PRESS, UNITED KINGDOM, vol. 420, no. 3, 17 April 2012 (2012-04-17), pages 204-219, XP028521423, ISSN: 0022-2836, DOI: 10.1016/J.JMB.2012.04.020 [retrieved on 2012-04-25]

LIU F ET AL: "Improvement in soluble expression levels of a diabody by exchanging expression vectors", PROTEIN EXPRESSION AND PURIFICATION, ACADEMIC PRESS, SAN DIEGO, CA, vol. 62, no. 1, 1 November 2008 (2008-11-01), pages 15-20, XP025473717, ISSN: 1046-5928, DOI: 10.1016/J.PEP.2008.07.002 [retrieved on 2008-07-18]

WARK K L ET AL: "Latest technologies for the enhancement of antibody affinity", ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, ELSEVIER, vol. 58, no. 5-6, 7 August 2006 (2006-08-07), pages 657-670, XP024892147, ISSN: 0169-409X, DOI: 10.1016/J.ADDR.2006.01.025 [retrieved on 2006-08-07]

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. Isolert humant antistoff eller antigenbindende fragment derav, som binder humant CD3 med en dissosiasjonslikevektsbindingskonstant (K_D) på mindre enn 2 nM som målt i et overflateplasmonresonansassay ved 25°C i et antigen-fangeformat, hvor

5 antistoffet eller det antigenbindende fragment omfatter seks komplementaritetsbestemmende regioner, henholdsvis HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3, valgt fra gruppen bestående av SEQ ID NOs: 4-6-8-12-14-16, 20-22-24-28-30-32, 36-38-40-44-46-48, 52-54-56-60-62-64, 68-70-72-76-78-80, 84-86-88-92-94-96, 100-102-104-108-110-112, 116-118-120-124-126-128,

10 132-134-136-140-142-144, 148-150-152-156-158-160, 164-166-168-172-174-176, 180-182-184-188-190-192, 196-198-200-204-206-208, 212-214-216-220-222-224, 244-246-248-252-254-256, 260-262-264-268-270-272, 276-278-280-284-286-288, 292-294-296-300-302-304, 308-310-312-316-318-320, 324-326-328-332-334-336, 340-342-344-348-350-352, 356-358-360-364-366-368, 388-390-392-396-398-400,

15 404-406-408-412-414-416, 420-422-424-428-430-432, 436-438-440-444-446-448, 468-470-472-476-478-480, 484-486-488-492-494-496, 516-518-520-524-526-528, 596-598-600-604-606-608, 612-614-616-620-622-624, 628-630-632-636-638-640, 724-726-728-732-734-736, 772-774-776-780-782-784, 788-790-792-796-798-800, 804-806-808-812-814-816, 852-854-856-860-862-864, 884-886-888-892-894-896,

20 900-902-904-908-910-912, 932-934-936-940-942-944, 948-950-952-956-958-960, 1044-1046-1048-1236-1238-1240, 1052-1054-1056-1236-1238-1240, 1068-1070-1072-1236-1238-1240, 1076-1078-1080-1236-1238-1240, 1100-1102-1104-1236-1238-1240, 1108-1110-1112-1236-1238-1240, 1116-1118-1120-1236-1238-1240, 1124-1126-1128-1236-1238-1240, 1140-1142-1144-1236-1238-1240, 1148-1150-

25 1152-1236-1238-1240, 1164-1166-1168-1236-1238-1240 og 1180-1182-1184-1236-1238-1240.

2. Isolert humant antistoff eller antigenbindende fragment ifølge krav 1, hvor antistoffet eller det antigenbindende fragment omfatter et aminosyresekvenspar av

30 en variabel region av den tunge kjede/variabel region av den lette kjede (HCVR/LCVR) valgt fra gruppen bestående av SEQ ID NOs: 2/10, 18/26, 34/42, 50/58, 66/74, 82/90, 98/106, 114/122, 130/138, 146/154, 162/170, 178/186,

2897981

2

194/202, 210/218, 242/250, 258/266, 274/282, 290/298, 306/314, 322/330, 338/346, 354/362, 386/394, 402/410, 418/426, 434/442, 466/474, 482/490, 514/522, 594/602, 610/618, 626/634, 722/730, 770/778, 786/794, 802/810, 850/858, 882/890, 898/906, 930/938, 946/954, 1042/1234, 1050/1234, 1066/1234, 5 1074/1234, 1098/1234, 1106/1234, 1114/1234, 1122/1234, 1138/1234, 1154/1234, 1162/1234 og 1178/1234.

3. Isolert humant antistoff eller antigenbindende fragment ifølge krav 1, som binder humant CD3 med en K_D på mindre enn 500 pM som målt i et overflateplasmonresonansassay ved 25°C i et antigen-fangeformat, hvor antistoffet eller det antigenbindende fragment omfatter seks komplementaritetsbestemmende regioner, henholdsvis HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3, valgt fra gruppen bestående av SEQ ID NOs: 20-22-24-28-30-32, 36-38-40-44-46-48, 84-86-88-92-94-96, 100-102-104-108-110-112, 116-118-120-124-126-128, 132-134-15 136-140-142-144, 148-150-152-156-158-160, 164-166-168-172-174-176, 212-214-216-220-222-224, 244-246-248-252-254-256, 260-262-264-268-270-272, 276-278-280-284-286-288, 292-294-296-300-302-304, 308-310-312-316-318-320, 340-342-344-348-350-352, 356-358-360-364-366-368, 404-406-408-412-414-416, 420-422-424-428-430-432, 436-438-440-444-446-448, 484-486-488-492-494-496, 516-518-20 520-524-526-528, 724-726-728-732-734-736, 772-774-776-780-782-784, 788-790-792-796-798-800, 852-854-856-860-862-864, 884-886-888-892-894-896, 900-902-904-908-910-912, 932-934-936-940-942-944, 948-950-952-956-958-960, 1044-1046-1048-1236-1238-1240, 1052-1054-1056-1236-1238-1240, 1068-1070-1072-1236-1238-1240, 1076-1078-1080-1236-1238-1240 og 1100-1102-1104-1236-25 1238-1240.

4. Isolert humant antistoff eller antigenbindende fragment ifølge krav 3, som binder humant CD3 med en K_D på mindre enn 100 pM som målt i et overflateplasmonresonansassay ved 25°C i et antigen-fangeformat, hvor antistoffet eller det antigenbindende fragment omfatter seks komplementaritetsbestemmende regioner, henholdsvis HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3, valgt fra gruppen bestående av SEQ ID NOs: 100-102-104-108-110-112, 116-118-120-124-126-128, 340-342-344-348-350-352, 356-358-360-364-366-368, 420-422-424-428-30

2897981

430-432, 484-486-488-492-494-496, 516-518-520-524-526-528 og 772-774-776-780-782-784.

- 5.** Isolert humant antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge krav 1, som binder humant CD3 med dissosiativ halveringstid ($t_{1/2}$) på mer enn 10 minutter som målt i et overflateplasmonresonansassay ved 25°C i et antigen-fangeformat, hvor antistoffet eller det antigenbindende fragment omfatter seks komplementaritetsbestemmende regioner, henholdsvis HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3, valgt fra gruppen bestående av SEQ ID NOs: 4-6-8-12-14-16, 20-22-24-28-30-32, 36-38-40-44-46-48, 52-54-56-60-62-64, 68-70-72-76-78-80, 84-86-88-92-94-96, 100-102-104-108-110-112, 116-118-120-124-126-128, 132-134-136-140-142-144, 148-150-152-156-158-160, 164-166-168-172-174-176, 180-182-184-188-190-192, 196-198-200-204-206-208, 212-214-216-220-222-224, 244-246-248-252-254-256, 260-262-264-268-270-272, 276-278-280-284-286-288, 292-294-296-300-302-304, 308-310-312-316-318-320, 324-326-328-332-334-336, 340-342-344-348-350-352, 356-358-360-364-366-368, 388-390-392-396-398-400, 404-406-408-412-414-416, 420-422-424-428-430-432, 436-438-440-444-446-448, 468-470-472-476-478-480, 484-486-488-492-494-496, 516-518-520-524-526-528, 596-598-600-604-606-608, 612-614-616-620-622-624, 628-630-632-636-638-640, 724-726-728-732-734-736, 772-774-776-780-782-784, 788-790-792-796-798-800, 804-806-808-812-814-816, 852-854-856-860-862-864, 884-886-888-892-894-896, 900-902-904-908-910-912, 932-934-936-940-942-944, 948-950-952-956-958-960, 1044-1046-1048-1236-1238-1240, 1052-1054-1056-1236-1238-1240, 1068-1070-1072-1236-1238-1240, 1076-1078-1080-1236-1238-1240, 1100-1102-1104-1236-1238-1240, 1108-1110-1112-1236-1238-1240, 1116-1118-1120-1236-1238-1240, 1124-1126-1128-1236-1238-1240, 1140-1142-1144-1236-1238-1240, 1148-1150-1152-1236-1238-1240, 1164-1166-1168-1236-1238-1240 og 1180-1182-1184-1236-1238-1240.
- 6.** Isolert humant antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge krav 5, som binder humant CD3 med en $t_{1/2}$ på mer enn 100 minutter som målt i et overflateplasmonresonansassay ved 25°C i et antigen-fangeformat, hvor antistoffet eller det antigenbindende fragment omfatter seks komplementaritetsbestemmende

2897981

4

- regioner, henholdsvis HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3, valgt fra gruppen bestående av SEQ ID NOs: 4-6-8-12-14-16, 20-22-24-28-30-32, 52-54-56-60-62-64, 84-86-88-92-94-96, 100-102-104-108-110-112, 116-118-120-124-126-128, 132-134-136-140-142-144, 340-342-344-348-350-352, 356-358-360-364-366-368, 468-470-472-476-478-480, 484-486-488-492-494-496, 516-518-520-524-526-528, 612-614-616-620-622-624, 772-774-776-780-782-784, 1044-1046-1048-1236-1238-1240, 1052-1054-1056-1236-1238-1240, 1068-1070-1072-1236-1238-1240 og 1100-1102-1104-1236-1238-1240.
- 10 **7.** Isolert humant antistoff eller antigenbindende fragment ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvor de seks komplementaritetsbestemmende regioner HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3 omfatter aminosyresekvensene av henholdsvis SEQ ID NOs: 116-118-120-124-126-128.
- 15 **8.** Isolert humant antistoff eller antigenbindende fragment ifølge krav 7, som omfatter en HCVR omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 114, og en LCVR omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 122.
- 9.** Isolert humant antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge et hvilket som
- 20 helst av kravene 1-8, som er et humant antistoff.
- 10.** Isolert humant antistoff ifølge krav 9, som er et bispesifikt antistoff.
- 11.** Farmasøytisk sammensetning som omfatter det humane antistoff eller det
- 25 antigenbindende fragment derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10, og en farmasøytisk aksepterbar bærer eller fortynner.
- 12.** Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 11, som omfatter et humant antistoff ifølge krav 9.
- 30 **13.** Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 11, som omfatter et bispesifikt antistoff ifølge krav 10.

2897981

5

14. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 11-13 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en tumor hos et individ med behov for dette.