



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2900694 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.12.17
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.09.12
(86)	European Application Nr.	13777349.5
(86)	European Filing Date	2013.09.27
(87)	The European Application's Publication Date	2015.08.05
(30)	Priority	2012.09.27, US, 201261706543 P 2013.06.14, US, 201361834915 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	Merus N.V., Yalelaan 62, 3584 CM Utrecht, Nederland
(72)	Inventor	BAKKER, Alexander Berthold Hendrik, c/o Yalelaan 62, 3584 CM Utrecht, Nederland VAN LOO, Pieter Fokko, c/o Yalelaan 62, 3584 CM Utrecht, Nederland LOGTENBERG, Ton, c/o Yalelaan 62, 3584 CM Utrecht, Nederland
(74)	Agent or Attorney	Nordic Patent Service A/S, Bredgade 30, 1260 KØBENHAVN K, Danmark

(54) Title **BISPECIFIC IGG ANTIBODIES AS T CELL ENGAGERS**

(56) References
Cited: WO-A1-2010/151792, ANNA VAN RHENEN ET AL: "The novel AML stem cell associated antigen CLL-1 aids in discrimination between normal and leukemic stem cells", BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, vol. 110, no. 7, 1 October 2007 (2007-10-01), pages 2659-2666, XP002632479, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/BLOOD-2007-03-083048 [retrieved on 2007-07-03], US-A1- 2006 177 451, N.N.: "Press Release Merus Presents Preclinical Data on its Novel Bispecific Antibody MCLA---117 at EHA 2013 --- Clinical Candidate Designed for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia (AML) ---", , 17 June 2013 (2013-06-17), XP055094670, Retrieved from the Internet: URL:[http://www.merus.nl/uploads/docs/Merus PR EHA 17 June 2013 final clean.pdf](http://www.merus.nl/uploads/docs/Merus_PR_EHA_17_June_2013_final_clean.pdf) [retrieved on 2014-01-02], DE KRUIF J ET AL: "Human Immunoglobulin Repertoires against Tetanus Toxoid Contain a Large and Diverse Fraction of High-Affinity Promiscuous VH Genes", JOURNAL OF MOLECULAR BIOLOGY, ACADEMIC PRESS, UNITED KINGDOM, vol. 387, no. 3, 3 April 2009 (2009-04-03) , pages 548-558, XP025982256, ISSN: 0022-2836, DOI: 10.1016/J.JMB.2009.02.009 [retrieved on 2009-02-11], WO-A1-2011/028952, BAEUERLE PATRICK A ET AL: "Bispecific T-cell engaging antibodies for

cancer therapy", CANCER RESEARCH, AACR, US PHILADELPHIA, PA, vol. 69, no. 12, 15 June 2009 (2009-06-15), pages 4941-4944, XP002665118, ISSN: 1538-7445, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-0547 [retrieved on 2009-06-09], CARTER PAUL ED - SANCHEZ ANA ET AL: "Bispecific human IgG by design", JOURNAL OF IMMUNOLOGICAL METHODS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL, vol. 248, no. 1-2, 1 January 2001 (2001-01-01), pages 7-15, XP002974199, ISSN: 0022-1759, DOI: 10.1016/S0022-1759(00)00339-2, NOORDHUIS PAUL ET AL: "Targeting of CLEC12A In Acute Myeloid Leukemia by Antibody-Drug-Conjugates and Bispecific CLL-1 x CD3 BiTE Antibody", B, THE AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, vol. 116, no. 21, 19 November 2010 (2010-11-19), page 1191, XP009187756, ISSN: 0006-4971, WO-A1-2009/051974, US-A1- 2006 171 929, WO-A2-2005/118635, N.N.: "Merus Press release", Merus B.V., 7 January 2013 (2013-01-07), XP055094673, DOI: 10.1093/annonc/mdq179 Retrieved from the Internet: URL:[http://www.merus.nl/uploads/images/arc_hive/20130107_Merus PR first candidate_FINAL.pdf](http://www.merus.nl/uploads/images/arc_hive/20130107_Merus_PR_first_candidate_FINAL.pdf) [retrieved on 2014-01-02], WO-A2-2004/009618, X. ZHAO ET AL: "Targeting C-type lectin-like molecule-1 for antibody-mediated immunotherapy in acute myeloid leukemia", HAEMATOLOGICA, vol. 95, no. 1, 31 July 2009 (2009-07-31), pages 71-78, XP055094666, ISSN: 0390-6078, DOI: 10.3324/haematol.2009.009811, 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], US-A- 5 457 035, WO-A2-2005/000894

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 humant IgG fullengdeantistoff, hvori det bispesifikke IgG-antistoffet omfatter en arm som spesifikt gjenkjenner CLEC12A og en andre arm som spesifikt gjenkjenner CD3, og hvori armen som spesifikt gjenkjenner CLEC12A, omfatter en variabel tungkjedesequens som består av en sekvens som er identisk med

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYMHVWRQAPGQGLEWMGIINPSGG
STSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCAKGTGDFDYWGQGT

LVTVSS;

eller en variabel tungkjedesequens som består av en sekvens som er identisk med
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYMHVWRQAPGQGLEWMGIINPSGG
STSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARGNYGDFDYWGQGT
LVTVSS,

og hvori begge armene omfatter en felles lettkjede som omfatter en variabel lettkjedesequens som består av en sekvens som er identisk med

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVP
SRFSGSGSGTDFLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPTFGQGTKVEIK.

2. Det bispesifikke IgG-antistoffet ifølge krav 1, hvori antistoffet spesifikt gjenkjenner CD3E.

3. Det bispesifikke IgG-antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-2, hvori det bispesifikke antistoffet er et humant IgG1.

4. Det bispesifikke IgG-antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvori den andre armen som spesifikt gjenkjenner CD3, omfatter en CDR1-tungkjedesequens som består av sekvensen SYGMH og en CDR2-tungkjedesequens som består av sekvensen IIWYSGSKKNYADSVKG og en CDR3-tungkjedesequens som består av sekvensen GTGYNWFDP.

5. Det bispesifikke IgG-antistoffet ifølge krav 4, hvori den andre armen som spesifikt gjenkjenner CD3 omfatter en variabel tungkjedesequens som består av sekvensen

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFRSYGMHVWRQAPGKGLEWVAIIWYSGS

KKNYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDVAVYYCARGTGYNWFDPWGQGT
LVTVSS.

6. Det bispesifikke IgG-antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvori det bispesifikke IgG-antistoffet har muterte CH2- og/eller nedre hengseldomener slik at interaksjon av det bispesifikke IgG-antistoffet med Fc γ -reseptorer reduseres signifikant.

7. Det bispesifikke IgG-antistoffet ifølge krav 6, hvori de muterte CH2- og/eller nedre

hengseldomenene omfatter minst én substitusjon ved aminosyreposisjon 235 og/eller 236 (nummerering i henhold til Kabat).

8. Det bispesifikke IgG-antistoffet ifølge krav 6 eller 7, hvori de muterte CH2- og/eller nedre hengseldomenene omfatter substitusjon L235G og/eller G236R, fortrinnsvis L235G og G236R.

9. Fremgangsmåte for fremstilling av et bispesifikt IgG-antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8 fra en enkeltcelle, hvori det bispesifikke IgG-antistoffet omfatter to CH3-domener som er i stand til å danne et grensesnitt, idet fremgangsmåten omfatter å tilveiebringe: - en celle som har a) en første nukleinsyresekvens som koder for IgG-tungkjeden som spesifikt gjenkjenner CLEC12A og som inneholder et 1. CH3-domene, og b) en andre nukleinsyresekvens som koder for IgG-tungkjeden som spesifikt gjenkjenner CD3, og som inneholder et 2. CH3-domene, hvori cellen har en tredje nukleinsyresekvens som koder for den felles lett kjeden, og hvori nukleinsyresekvensene tilveiebringes med mutasjoner for fortrinnsvis sammenkobling av de 1. og 2. CH3-domenene, idet fremgangsmåten videre omfatter trinnet med å dyrke cellen og muliggjøre ekspresjon av nukleinsyresekvensene og høsting av det bispesifikke IgG-antistoffet fra kulturen.

10. Fremgangsmåte ifølge krav 9 for fremstilling av et bispesifikt IgG1-antistoff hvori det første CH3-domenet omfatter aminosyresubstitusjonene L351K og T366K (nummerering i henhold til Kabat), og hvori det andre CH3-domenet omfatter aminosyresubstitusjonene L351D og L368E, idet fremgangsmåten videre omfatter trinnet med å dyrke cellen og tillate ekspresjon av nukleinsyresekvensene og høsting av det bispesifikke antistoffet fra kulturen.

11. Farmasøytisk sammensetning som omfatter et bispesifikt IgG-antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

12. Bispesifikt IgG-antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8 for anvendelse som et farmasøytisk middel til behandling av myelodysplastisk syndrom (MDS), kronisk myelogen leukemi (CML) eller fortrinnsvis akutt myeloid leukemi (AML).