



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2943507 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/00 (2006.01)
C07K 16/10 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/32 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45) Translation Published 2020.07.20

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2020.02.26

(86) European Application Nr. 14700200.0

(86) European Filing Date 2014.01.09

(87) The European Application's Publication Date 2015.11.18

(30) Priority 2013.01.10, DK, 201300019
2013.01.10, US, 201361751045 P
2013.07.05, WO, PCT/EP13/064330

(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 Genmab A/S, Kalvebod Brygge 43, 1560 Copenhagen V, Danmark

(72) Inventor LABRIJN, Aran Frank, Uppsalalaan 15, NL-3584 CT Utrecht, Nederland
MEESTERS, Joyce, Uppsalalaan 15, NL-3584 CT Utrecht, Nederland
NEIJSSSEN, Joost J., Uppsalalaan 15, NL-3584 CT Utrecht, Nederland
VAN DEN BRINK, Edward Norbert, Uppsalalaan 15, NL-3584 CT Utrecht, Nederland
SCHUURMAN, Janine, Uppsalalaan 15, NL-3584 CT Utrecht, Nederland
PARREN, Paul, Werdorperwaard 17, NL-3984 PR Odijk, Nederland

(74) Agent or Attorney ONSAGERS AS, Postboks 1813, Vika, 0123 OSLO, Norge

(54) Title **INERT FORMAT**

(56) References Cited: WO-A2-2012/143524
WO-A1-2012/113813
JING LI: "Phase I trial of a humanized, Fc receptor nonbinding anti-CD3 antibody, hu12F6mu in patients receiving renal allografts", MABS, vol. 2, no. 4, 10 August 2010 (2010-08-10) , pages 449-556, XP055101687,
LUIS E. HINOJOSA ET AL: "Construction of a Recombinant Non-Mitogenic Anti-Human CD3

Antibody", HYBRIDOMA, vol. 29, no. 2, 1 April 2010 (2010-04-01), pages 115-124, XP055101580, ISSN: 1554-0014, DOI: 10.1089/hyb.2009.0042

WOODLE E STEVE ET AL: "Phase I trial of a humanized, Fc receptor nonbinding OKT3 antibody, huOKT3gamma1(Ala-Ala) in the treatment of acute renal allograft rejection", TRANSPLANTATION, WILLIAMS AND WILKINS, BALTIMORE US, vol. 68, no. 5, 15 September 1999 (1999-09-15), pages 608-616, XP009134473, ISSN: 0041-1337

LI BOHUA ET AL: "Construction and characterization of a humanized anti-human CD3 monoclonal antibody 12F6 with effective immunoregulation functions", IMMUNOLOGY, BLACKWELL PUBLISHING, OXFORD, GB, vol. 116, no. 4, 1 December 2005 (2005-12-01), pages 487-498, XP002600947, ISSN: 0019-2805, DOI: 10.1111/J.1365-2567.2005.02247.X [retrieved on 2005-10-07]

HEZAREH M ET AL: "Effector function activities of a panel of mutants of a broadly neutralizing antibody against human immunodeficiency virus type 1", JOURNAL OF VIROLOGY, THE AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, US, vol. 75, no. 24, 1 December 2001 (2001-12-01), pages 12161-12168, XP002339184, ISSN: 0022-538X, DOI: 10.1128/JVI.75.24.12161-12168.2001

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. Protein som omfatter et første polypeptid og et andre polypeptid, der nevnte første og andre polypeptid hvert omfatter minst en hengsleregion, en CH2-region og en CH3-region til en human IgG1-immunoglobulin-tungkjede, der det i både nevnte første og andre polypeptid er slik at aminosyrene i posisjonene L234, L235, D265, N297 og P331 i den humane IgG1-tungkjeden er henholdsvis F, E, A, N og P, der aminosyreposisjonene er nummerert i overensstemmelse med EU-indeksen for nummerering.
2. Proteinet ifølge krav 1, der nevnte protein har en plasmaklareringsrate (ml/dag/kg) som avviker fra et villtype-protein med ikke mer enn 10 %, slik som ikke mer enn 8 %, ikke mer enn 7 %, ikke mer enn 5 %, ikke mer enn 3 %, ikke mer enn 1 % og ikke mer enn 0 %, der plasmaklareringsraten er beregnet etter dosen (pg/kg) som er administrert til et individ delt på arealet under kurven (AUC), der AUC-verdien er bestemt fra konsentrasjon-tid kurver,
- der nevnte villtype-protein er identiske med proteinet ifølge krav 1 bortsett fra at i både første og andre polypeptid så er aminosyrene i posisjonene L234, L235 og D265 i den humane IgG1-tungskjeden henholdsvis L, L og D.
3. Proteinet ifølge ethvert av de foregående krav, der nevnte første og andre polypeptid er henholdsvis en første og en andre tungkjede i et immunoglobulin.
4. Proteinet ifølge ethvert av de foregående krav, der nevnte første og andre polypeptid videre omfatter henholdsvis en første og en andre bindingsregion.
5. Proteinet ifølge ethvert av de foregående krav, der nevnte protein omfatter en første og en andre lettkjede til et immunoglobulin, der nevnte første lettkjede er koblet til nevnte første tungkjede via disulfidbroer og der nevnte andre lettkjede er koblet til nevnte andre tungkjede via disulfidbroer.

6. Proteinet ifølge ethvert av de foregående krav, der nevnte protein omfatter en første og en andre bindingsregion og minst én av nevnte første og andre bindingsregion binder til CD3.
- 5 7. Protein ifølge ethvert av de foregående krav, der nevnte protein omfatter en første og en andre bindingsregion og både nevnte første og andre bindingsregion binder CD3.
- 10 8. Proteinet ifølge ethvert av de foregående krav, der nevnte protein, når det er til stede som et monospesifikt antistoff som binder CD3, medierer redusert Fc-mediert CD69-uttrykking med minst 50 %, slik som minst 60 %, minst 70 %, minst 80 %, minst 90 %, minst 99 %, og 100 %, sammenlignet med et villtype-protein, når CD69-uttrykking blir bestemt i en perifer blodmononukleær celle (PBMC)-basert funksjonell analyse.
- 15 9. Proteinet ifølge ethvert av de foregående krav, der nevnte protein, når det er til stede som et monospesifikt antistoff som binder CD3, medierer redusert Fc-mediert T-celleproliferasjon sammenlignet med villtype-protein med minst 50 %, slik som minst 60 %, minst 70 %, minst 80 %, minst 90 % og 100 %, når T-celleproliferasjonen blir målt i en PBMC-basert funksjonell analyse.
- 20 10. Proteinet ifølge ethvert av de foregående krav, der nevnte protein omfatter en første bindingsregion som er valgt fra gruppen som består av:
- 25 a. en bindingsregion som omfatter tungkjede-variabelregion-sekvens ifølge SEQ ID nr. 6, og lettkjede-variabelregion-sekvens ifølge SEQ ID nr. 12,
- b. en bindingsregion som omfatter tungkjede-variabelregion-sekvens ifølge SEQ ID nr. 8, og lettkjede-variabelregion-sekvens ifølge SEQ ID nr. 12, og
- c. en bindingsregion som omfatter tungkjede-variabelregion-sekvens ifølge SEQ ID nr. 9 og lettkjede-variabelregion-sekvens ifølge SEQ ID nr. 10.

11. Proteinet ifølge ethvert av de foregående krav, der nevnte protein omfatter en første og en andre bindingsregion og nevnte første bindingsregion binder et ulikt mål enn nevnte andre bindingsregion.
- 5 12. Proteinet ifølge krav 11, der målet er til stede på ulike celler.
13. Proteinet ifølge krav 11 eller 12, der den første bindingsregionen binder CD3, og den andre bindingsregionen binder et kreft-spesifikt mål.
- 10 14. Proteinet ifølge ethvert av de foregående krav, der det i nevnte første polypeptid er slik at minst én av aminosyrene i en posisjon som er valgt fra gruppen som består av: T366, L368, K370, D399, F405, Y407 og K409 i den humane IgG1-tungkjeden videre har blitt substituert, og i nevnte andre polypeptid så har minst én av aminosyrene i en posisjon som er valgt fra gruppen som består av: T366, L368,
15 K370, D399, F405, Y407 og K409 i den humane IgG1-tungkjeden videre blitt substituert, og der nevnte substitusjoner i nevnte første og nevnte andre polypeptid ikke er i de samme posisjonene.
- 15 15. Proteinet ifølge krav 14, der aminosyren i posisjon F405 i en human IgG1-tungkjede er L i nevnte første polypeptid, og aminosyren i posisjon K409 i en human IgG1-tungkjede er R i nevnte andre polypeptid, eller vise versa.
- 16 16. Proteinet ifølge ethvert av de foregående krav, der proteinet er et antistoff.
- 25 17. Proteinet ifølge ethvert av de foregående krav, der proteinet er et bispesifikt antistoff.
18. Sammensetning som omfatter proteinet ifølge ethvert av de foregående krav.
- 30 19. Farmasøytisk sammensetning som omfatter proteinet ifølge ethvert av kravene 1 til 17, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

20. Protein ifølge ethvert av kravene 1 til 17, sammensetning ifølge krav 18 eller farmasøytisk sammensetning ifølge krav 19 for anvendelse i behandlingen av en sykdom.

5

21. Protein, sammensetning eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 20, der sykdommen er kreft, smittsom sykdom eller autoimmunsykdom.

10