



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2961771 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 39/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45) Translation Published 2020.03.09

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2020.01.01

(86) European Application Nr. 14708507.0

(86) European Filing Date 2014.02.24

(87) The European Application's Publication Date 2016.01.06

(30) Priority 2013.02.26, EP, 13156686

(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 BACAC, Marina, Kuerbergsteig 6, 8049 Zuerich, Sveits
HOFER, Thomas, Alte Muehlackerstrasse 50, 8046 Zuerich, Sveits
HOSSE, Ralf, Hombergweg 17, 8932 Mettmenstetten, Sveits
NEUMANN, Christiane, Im Gupfen 16, 8166 Niederweningen, Sveits
KLEIN, Christian, Chapfstrasse 26B, 8906 Bonstetten, Sveits
MOESSNER, Ekkehard, Felsenburgweg 5, 8280 Kreuzlingen, Sveits
UMANA, Pablo, Felsenrainstrasse 28, 8832 Wollerau, Sveits
WEINZIERL, Tina, Rugghoelzli 11, 5453 Remetschwil, Sveits

(74) Agent or Attorney PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54) Title **BISPECIFIC T CELL ACTIVATING ANTIGEN BINDING MOLECULES SPECIFIC TO CD3 AND CEA**

(56) References Cited: WO-A1-96/01126
WO-A1-2010/136172
WO-A1-2007/071426
WO-A2-2012/158818
H. TORISU-ITAKURA ET AL.: "Redirected lysis of human melanoma cells by a MCSP/CD3-bispecific BiTE antibody that engages patient-derived T cells.", JOURNAL OF IMMUNOTHERAPY, vol. 34, no. 8, October 2011 (2011-10), pages 597-605, XP009169634,

S. RIEDLE ET AL.: "In vivo activation and expansion of T cells by a bi-specific antibody abolishes metastasis formation of human melanoma cells in SCID mice.", INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER, vol. 75, 1998, pages 908-918, XP002417037,
J. HONEYCHURCH ET AL.: "Bispecific Ab therapy of B-cell lymphoma: target specificity of antibody derivatives appears critical in determining therapeutic outcome.", CANCER IMMUNOLOGY IMMUNOTHERAPY, vol. 45, 1997, pages 171-173, XP002724814,

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-celleaktiverende bispesifikt antigenbindende molekyl, omfattende
 - (i) en første antigenbindende del som er et Fab-molekyl som er i stand til spesifikk binding til CD3, omfattende den tungkjedekomplementaritetsbestemmende regionen (CDR) 1 til SEQ ID NO: 4, tungkjeden CDR 2 til SEQ ID NO: 5, tungkjeden CDR 3 til SEQ ID NO: 6, lettkjeden CDR 1 til SEQ ID NO: 8, lettkjeden CDR 2 til SEQ ID NO: 9 og lettkjeden CDR 3 til SEQ ID NO: 10, hvori den første antigenbindende delen er et crossover-Fab-molekyl hvori de konstante regionene i Fab-lettkjeden og Fab-tungkjeden utveksles;
 - (ii) en andre og en tredje antigenbindende del som hver er et Fab-molekyl som er i stand til spesifikk binding til CEA, omfattende tungkjeden CDR 1 til SEQ ID NO: 24, tungkjeden CDR 2 til SEQ ID NO: 25, tungkjeden CDR 3 til SEQ ID NO: 26, lettkjeden CDR 1 til SEQ ID NO: 28, lettkjeden CDR 2 til SEQ ID NO: 29 og lettkjeden CDR3 til SEQ ID NO: 30;
 - (iii) et Fc-domene som består av en første og en andre underenhet som er i stand til stabil assosiasjon, hvori den andre antigenbindende delen smeltes sammen med C-enden til Fab-tungkjeden til N-enden av Fab-tungkjeden av den første antigenbindende delen, og den første antigenbindende delen smeltes sammen på C-enden til Fab-tungkjeden til N-enden til den første underenheten til Fc-domenet, og hvori den tredje antigenbindende delen smeltes sammen ved C-enden av Fab-tungkjeden til N-enden til den andre underenheten av Fc-domenet.
2. T-celleaktiverende bispesifikt antigenbindende molekyl ifølge krav 1, hvori den første antigenbindende delen omfatter en variabel tungkjederegion omfattende en aminosyresekvens som er minst 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % eller 100 % identisk med aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 3, og en variabel lettkjederegion omfattende en aminosyresekvens som er minst 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % eller 100 % identisk med aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 7.

3. T-celleaktiverende bispesifikt antigenbindende molekyl ifølge krav 1 eller 2, hvori den andre og den tredje antigenbindende delen hver omfatter en variabel tungkjederegion omfattende en aminosyresekvens som er minst 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % eller 100 % identisk med aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 23, og en variabel lettkjederegion omfattende en aminosyresekvens som er minst 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % eller 100 % identisk med aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 27.
4. T-celleaktiverende bispesifikt antigenbindende molekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori den første antigenbindende delen er et crossover-Fab-molekyl hvori de konstante regionene i Fab-lettkjeden og Fab-tungkjeden utveksles og som omfatter en variabel tungkjederegion omfattende aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 3 og en variabel lettkjederegion omfattende aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 7, og hvori hver av den andre og den tredje antigenbindende delen er et konvensjonelt Fab-molekyl som omfatter en variabel tungkjederegion omfattende aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 23 og en variabel lettkjederegion omfattende aminosyresekvensen til SEQ ID NO: 27.
5. T-celleaktiverende bispesifikt antigenbindende molekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori Fc-domenet er et IgG-, spesifikt et IgG₁-Fc-domene.
6. T-celleaktiverende bispesifikt antigenbindende molekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori Fc-domenet er et humant Fc-domene.
7. T-celleaktiverende bispesifikt antigenbindende molekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori Fc-domenet omfatter en modifisering som fremmer assosiasjonen til den første og den andre underenheten til Fc-domenet.
8. T-celleaktiverende bispesifikt antigenbindende molekyl ifølge krav 7, hvori i CH3-domenet til den første underenheten til Fc-domenet, en aminosyrerest erstattes 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 innenfor CH3-domenet til 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 til den andre underenheten i hvilket fremspringet innenfor CH3-domenet til den første underenheten kan posisjoneres.

9. T-celleaktiverende bispesifikt antigenbindende molekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori i CH3-domenet til den første underenheten av Fc-domenet, treoninresten i posisjon 366 erstattes med en tryptofanrest (T366W), og i CH3-domenet til den andre underenheten av Fc-domenet, erstattes tyrosinresten i posisjon 407 med en valinrest (Y407V); og hvori eventuelt

(a) i den andre underenheten av Fc-domenet erstattes i tillegg treoninresten i posisjon 366 med en serinrest (T366S) og leucinresten i posisjon 368 erstattes med en alaninrest (L368A); og/eller

(b) i den første underenheten av Fc-domenet erstattes i tillegg serinresten i posisjon 354 med en cysteinrest (S354C), og i den andre underenheten av Fc-domenet erstattes i tillegg tyrosinresten i posisjon 349 med en cysteinrest (Y349C) (EU-nummerering i henhold til Kabat).

10. T-celleaktiverende bispesifikt antigenbindende molekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori Fc-domenet omfatter én eller flere aminosyresubstitusjoner som reduserer binding til en Fc-reseptor, spesielt en Fc γ -reseptor, og/eller effektorfunksjon, spesielt antistoffavhengig cellemediert cytotoxicitet (ADCC).

11. T-celleaktiverende bispesifikt antigenbindende molekyl ifølge krav 10, hvori den ene eller de flere av aminosyresubstitusjonene er i én eller flere posisjoner valgt fra gruppen med L234, L235 og P329 (EU-nummerering i henhold til Kabat).

12. T-celleaktiverende bispesifikt antigenbindende molekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvori hver underenhet av Fc-domenet omfatter aminosyresubstitusjonene L234A, L235A og P329G (EU-nummerering i henhold til Kabat).

13. T-celleaktiverende bispesifikt antigenbindende molekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, som består av den første, den andre og den tredje antigenbindende delen, Fc-domenet, og eventuelt ett eller flere peptidbindeledd.

14. T-celleaktiverende bispesifikt antigenbindende molekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, omfattende en polypeptidsekvens som er minst 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % eller 100 % identisk med SEQ ID NO: 22, en polypeptidsekvens som er minst 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % eller 100 % identisk med SEQ ID NO: 56, en polypeptidsekvens som er minst 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % eller 100 % identisk med SEQ ID NO: 57, og en polypeptidsekvens som er minst 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % eller 100 % identisk med SEQ ID NO: 58.

15. Isolert polynukleotid eller flerhet av polynukleotider som koder det T-celleaktiverende bispesifikke antigenbindende molekylet ifølge et hvilket som helst kravene 1 til 14.

16. Vertscelle omfattende polynukleotidet eller flerheten av polynukleotider ifølge krav 15.

17. Fremgangsmåte for fremstilling av et T-celleaktiverende bispesifikt antigenbindende molekyl som er i stand til spesifikk binding til CD3 og CEA, omfattende trinnene a) å dyrke vertscellen ifølge krav 16 under forhold som egner seg for ekspresjonen av det T-celleaktiverende bispesifikke antigenmolekylet, og b) å gjenvinne det T-celleaktiverende bispesifikke antigenbindende molekylet.

18. T-celleaktiverende bispesifikt antigenbindende molekyl fremstilt ved fremgangsmåten ifølge krav 17.

19. Farmasøytisk sammensetning omfattende det T-celleaktiverende bispesifikke antigenbindende molekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14 eller 18 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

20. T-celleaktiverende bispesifikt antigenbindende molekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14 eller 18 eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 19 for anvendelse som et legemiddel.

21. T-celleaktiverende bispesifikt antigenbindende molekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14 eller 18, eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 19, for anvendelse ved behandling av en sykdom hos et individ med behov derav.

22. T-celleaktiverende bispesifikt antigenbindende molekyl eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ved behandling av en sykdom ifølge krav 21, hvori sykdommen er kreft.