



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2982696 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.08.05
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.03.27
(86)	European Application Nr.	15185767.9
(86)	European Filing Date	2009.11.06
(87)	The European Application's Publication Date	2016.02.10
(30)	Priority	2008.11.07, US, 112323 P 2009.06.02, US, 183291 P
(84)	Designated Contracting States:	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 ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
	Designated Extension States:	AL BA RS
(62)	Divided application	EP2342227, 2009.11.06
(73)	Proprietor	Amgen Research (Munich) GmbH, Staffelseestrasse 2, 81477 München, Tyskland
(72)	Inventor	ZUGMAIER, Gerhard, c/o Amgen Research (Munich) GmbHStaffelseestrasse 2, 81477 Munich, Tyskland DEGENHARD, Evelyn, Lenzfrieder Strasse 14, 80637 Munich, Tyskland
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	TREATMENT OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA
(56)	References Cited:	M. S. TOPP ET AL: "Targeted Therapy With the T-Cell-Engaging Antibody Blinatumomab of Chemotherapy-Refractory Minimal Residual Disease in B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Results in High Response Rate and Prolonged Leukemia-Free Survival", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, vol. 29, no. 18, 16 May 2011 (2011-05-16), pages 2493- 2498, XP055112754, ISSN: 0732-183X, DOI: 10.1200/JCO.2010.32.7270 A C Goulet ET AL: "Conjugation of blocked ricin to an anti-CD19 monoclonal antibody increases antibody-induced cell calcium mobilization and CD19 internalization", BLOOD, vol. 90, no. 6, 15 September 1997 (1997-09-15), pages 2364-2375, XP55340317, US ISSN: 0006-4971 ANDERSON P M ET AL: "G19.4(alpha CD3) x B43(alpha CD19) monoclonal antibody heteroconjugate triggers CD19 antigen-specific lysis of t(4;11) acute lymphoblastic leukemia cells by activated CD3 antigen-positive cytotoxic T cells", BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF

HEMATOLOGY, US, vol. 80, no. 11, 1 December 1992 (1992-12-01), pages 2826-2834, XP002572418, ISSN: 0006-4971

JEHA S: "New Therapeutic Strategies in Acute Lymphoblastic Leukemia", CONFERENCE INFO: SEMINARS IN HEMATOLOGY,, vol. 46, no. 1, 1 January 2009 (2009-01-01), pages 76-88, XP009113996, ISSN: 0037-1963, DOI: 10.1053/J.SEMINHEMATOL.2008.09.009

ANOMYNOUS: "Phase II Study of the BiTE™ Blinatumomab (MT103) in Patients With Minimal Residual Disease of B-precursor Acute ALL", INTERNET CITATION, 11 August 2009 (2009-08-11), pages 1-3, XP002572438, Retrieved from the Internet:
 URL:http://clinicaltrials.gov/archive/NCT00560794/2008_08_11 [retrieved on 2010-03-10]

BARGOU RALF ET AL: "Tumor regression in cancer patients by very low doses of a T cell-engaging antibody", SCIENCE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE, US, vol. 321, no. 5891, 15 August 2008 (2008-08-15), pages 974-977, XP002615656, ISSN: 0036-8075, DOI: 10.1126/SCIENCE.1158545

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. En CD19xCD3-bispesifikk enkeltkjedet antistoffkonstruksjon for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling, lindring eller eliminering av akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) hos en voksen pasient er Philadelphia-kromosom-positiv (Ph+).
2. CD19xCD3-bispesifikk enkeltkjedet antistoffkonstruksjon for anvendelse ifølge krav 1, hvor nevnte akutte lymfoblastiske leukemi (ALL) er akutt B-avstamming lymfoblastisk leukemi, fortrinnsvis akutt B-forløper lymfoblastisk leukemi.
3. CD19xCD3-bispesifikk enkeltkjedet antistoffkonstruksjon for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvor nevnte akutt lymfatisk leukemi (ALL) er falt tilbake etter allogen hematopoietisk stamcelle-transplantasjon og / eller refraktær til kjemoterapi.
4. CD19xCD3 bispesifikk enkelt-kjede antistoff-konstruksjon for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvor nevnte akutt lymfatisk leukemi (ALL) er refraktær eller intolerant til tyrosin-kinase-inhibitorer.
5. CD19xCD3 bispesifikk enkelt-kjede antistoff-konstruksjon for anvendelse ifølge krav 4, hvor nevnte tyrosin-kinase-inhibitorer er imatinib og / eller dasatinib.
6. CD19xCD3-bispesifikk enkeltkjedet antistoffkonstruksjon for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, etterfulgt av allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon eller hvori nevnte fremgangsmåte erstatter allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon hos pasienter med behov for allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon.
7. CD19xCD3-bispesifikk enkeltkjedet antistoffkonstruksjon for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor fremgangsmåten er for behandling, lindring eller eliminering av minimal restsykdom (MRD) hos en pasient med akutt lymfoblastisk leukemi (ALL).
8. CD19xCD3-bispesifikk enkeltkjedet antistoffkonstruksjon for anvendelse ifølge krav 7, hvor nevnte pasient er MRD-positiv i komplett hematologisk remisjon.
9. CD19xCD3-bispesifikk enkeltkjedet antistoffkonstruksjon for anvendelse ifølge krav 7 eller 8, hvor administrering av nevnte farmasøytiske sammensetning resulterer i

stabil sykdom eller omdanner MRD-positiv akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) til en MRD-negativ status.

- 5 **10.** CD19xCD3-bispesifikk enkeltkjedet antistoffkonstruksjon for anvendelse av et hvilket som helst av kravene 7 til 9, hvor MRD blir målt med kvantitativ påvisning av individuelle rearrangementer av immunoglobuliner eller T-celle-reseptor (TCR) rearrangementer, eller ved bcr/abl-fusjonstranskripter eller med t(4;11)- translokasjoner ved hjelp av PCR- eller FACS-analyse.
- 10 **11.** CD19xCD3-bispesifikk enkeltkjedet antistoffkonstruksjon for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvor de tilsvarende variable tungkjederegioner (VH) og de tilsvarende variable lett kjederegioner (VL) regioner i nevnte CD19xCD3-bispesifikke enkeltkjedete antistoffkonstruksjon er anordnet fra N-enden til C-enden, i rekkefølgen V_L(CD19)-V_H(CD19)-V_H(CD3)-V_L(CD3).
- 15 **12.** CD19xCD3-bispesifikk enkeltkjedet antistoffkonstruksjon for anvendelse ifølge krav 11, hvor nevnte CD19xCD3-bispesifikke enkeltkjedete antistoffkonstruksjon omfatter en aminosyresekvens som angitt i SEQ ID NO. 1, eller en aminosyresekvens som er minst 90 %, fortrinnsvis 95 % identisk med SEQ ID NO. 1.
- 20 **13.** CD19xCD3-bispesifikk enkeltkjedet antistoffkonstruksjon for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvor en behandlingssyklus er en 4-ukers kontinuerlig infusjon, etterfulgt av gjentatte sykluser etter et 2-ukers behandlingsfritt intervall.
- 25 **14.** CD19xCD3-bispesifikk enkeltkjedet antistoffkonstruksjon for anvendelse ifølge krav 13, hvor behandlingssyklusen gjentas minst tre ganger, etter bestemmelse av en MRD-negativ status (konsolidering).
- 30 **15.** CD19xCD3-bispesifikk enkeltkjedet antistoffkonstruksjon for anvendelse av et hvilket som helst av kravene 1 til 14, hvor den CD19xCD3-bispesifikke enkeltkjedete antistoffkonstruksjonen skal administreres i en daglig dose på 10 µg til 100 µg pr. kvadratmeter av pasientens kroppsoverflate.
- 35 **16.** CD19xCD3-bispesifikk enkeltkjedet antistoffkonstruksjon for anvendelse ifølge krav 15, hvor den CD19xCD3-bispesifikke enkeltkjedete antistoffkonstruksjonen skal administreres i en daglig dose på 15 µg, 30 µg, 60 µg eller 90 µg pr. kvadratmeter av pasientens kroppsoverflate.

17. CD19xCD3-bispesifikk enkeltkjedet antistoffkonstruksjon for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, hvor CD19xCD3 bispesifikk enkelt-kjede antistoff-konstruksjonen skal administreres i en daglig dose på 5 µg per kvadratmeter pasient-overflateareal på de(n) første dagen(e) i infusjonsperioden etterfulgt av administrering av en daglig dose på 15 µg per kvadratmeter pasient-overflateareal for den gjenværende behandlingsperioden.

18. CD19xCD3 bispesifikk enkelt-kjede antistoff-konstruksjon for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, hvor CD19xCD3 bispesifikk enkelt-kjede antistoff-konstruksjonen skal administreres i en daglig dose på 5 µg per kvadratmeter pasient-overflateareal på de(n) første dagen(e) i infusjonsperioden etterfulgt av administrering av daglig dose på 15 µg per kvadratmeter pasient-overflateareal, etterfulgt av en eskalert daglig dose på 30 µg eller 60 µg eller 90 µg per kvadratmeter pasient-overflateareal for gjenværende behandlingsperioden.