



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3016681 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/10 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/32 (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.05.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.12.18
(86)	European Application Nr.	14737200.7
(86)	European Filing Date	2014.07.04
(87)	The European Application's Publication Date	2016.05.11
(30)	Priority	2014.01.09, DK, 201400009 2013.07.05, WO, PCT/EP13/064330 2014.01.09, WO, PCT/EP14/050340
(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	VAN DEN BRINK, Edward, Uppsalalaan 15, 3584 CT Utrecht, Nederland NEIJSSSEN, Joost J., Uppsalalaan 15, 3584 CT Utrecht, Nederland LABRIJN, Aran Frank, Uppsalalaan 15, 3584 CT Utrecht, Nederland MEESTERS, Joyce, Uppsalalaan 15, 3584 CT Utrecht, Nederland SCHUURMAN, Janine, Uppsalalaan 15, 3584 CT Utrecht, Nederland PARREN, Paul, Werdorperwaard 17, 3984 PR Odijk, Nederland
(74)	Agent or Attorney	ONSAGERS AS, Postboks 1813, Vika, 0123 OSLO, Norge

(54)	Title	HUMANIZED OR CHIMERIC CD3 ANTIBODIES
(56)	References Cited:	WO-A2-2012/143524 WO-A1-2012/113813 WO-A2-2007/042261 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]

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

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

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

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,

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. Humanisert antistoff som binder til humant CD3, der nevnte antistoff
omfatter en bindingsregion som omfatter en tungkjedevariabelregion (VH-region)
5 ifølge SEQ ID nr. 6 og en lettkjedevariabelregion (VL-region) ifølge SEQ ID nr. 10.
2. Antistoff ifølge krav 1,
der antistoffet er et fullengde-antistoff.
- 10 3. Antistoff ifølge krav 1 eller 2,
der Fc-regionen omfatter tunge kjeder av en isotype fra gruppen som består av
IgG1, IgG2, IgG3 og IgG4.
- 15 4. Antistoff ifølge ethvert av de foregående krav,
der nevnte antistoff omfatter en Fc-region som omfatter en første og en andre
immunoglobulin-tungkjede, der i nevnte første og andre tunge kjeder er slik at
aminosyreene i posisjonene som tilsvarer posisjonene L234, L235 og D265 i en
human IgG1-tungkjede er henholdsvis F, E og A, og aminosyreene i posisjonene som
tilsvarer N297 og P331 i en human IgG1-tungkjede er henholdsvis N og P, der
20 aminosyreposisjonene er nummerert i overensstemmelse med EU-
nummereringssystemet.
5. Antistoff ifølge krav 4,
som omfatter tungkjedekonstantregioner ifølge SEQ ID nr. 16.
25
6. Antistoff ifølge krav 4,
som omfatter tungkjedekonstantregioner ifølge SEQ ID nr. 25.
7. Antistoff ifølge krav 4,
30 som omfatter tungkjedekonstantregioner ifølge SEQ ID nr. 26.

8. Bispesifikt antistoff som omfatter en første bindingsregion for et antistoff ifølge ethvert av kravene 1 til 3, og en andre bindingsregion som binder et ulikt mål enn nevnte første bindingsregion.
- 5 9. Bispesifikt antistoff ifølge krav 8, der nevnte antistoff omfatter en første og en andre tungkjede.
- 10 10. Bispesifikt antistoff ifølge krav 9, der nevnte bispesifikke antistoff omfatter en Fc-region som er modifisert i overenstemmelse med ethvert av kravene 4 til 7.
- 15 11. Bispesifikt antistoff ifølge ethvert av kravene 8 til 10, der hver av den første og den andre tungkjeden omfatter minst en hengsleregion, en CH2- og CH3-region, der, i nevnte første tungkjede, minst én av aminosyreposisjonene som tilsvarer en posisjon som er valgt fra gruppen som består av T366, L368, K370, D399, F405, Y407 og K409 i en human IgG1-tungkjede har blitt substituert, og i nevnte andre tungkjede har minst én av aminosyrene i posisjonene som tilsvarer en posisjon som er valgt fra gruppen som består av T366, L368, K370, D399, F405, Y407 og K409 i en human IgG1-tungkjede blitt substituert, og der nevnte første og nevnte andre tungkjeder ikke er substituert i de samme posisjonene.
- 20 12. Bispesifikt antistoff ifølge krav 11, der aminosyren i posisjonen som tilsvarer F405 i en human IgG1-tungkjede er L i nevnte første tungkjede og aminosyren i posisjonen som tilsvarer K409 i en human IgG1-tungkjede er R i nevnte andre tungkjede, eller vice versa.
- 25 13. Bispesifikt antistoff ifølge ethvert av kravene 9 til 12, der nevnte første bindingsregion er ifølge krav 1, og der nevnte andre bindingsregion binder et annet mål enn nevnte første bindingsregion.

14. Nukleinsyrekonstruksjon som koder for en tungkjedevariabelregion (VH-region) ifølge SEQ ID nr. 6 og en lettkjedevariabelregion (VL-region) ifølge SEQ ID nr. 10.
- 5 15. Ekspresjonsvektor som omfatter
- (i) en nukleinsyresekvens som koder for en tungkjedeseqvens for et humanisert antistoff ifølge ethvert av kravene 1 til 13, og
- (ii) en nukleinsyresekvens som koder for en lettkjedeseqvens for et humanisert antistoff ifølge ethvert av kravene 1 til 13.
- 10
16. Vertscelle som omfatter en ekspresjonsvektor ifølge krav 15, eller en ekspresjonsvektor som omfatter en nukleinsyresekvens som koder for en tungkjedeseqvens for et humanisert antistoff ifølge ethvert av kravene 1 til 13 og en
- 15 ekspresjonsvektor som omfatter en nukleinsyresekvens som koder for en lettkjedeseqvens for et humanisert antistoff ifølge ethvert av kravene 1 til 13.
17. Vertscelle ifølge krav 16,
- der nevnte vertscelle er en rekombinant eukaryot, rekombinant prokaryot eller
- 20 rekombinant mikrobe-vertscelle.
18. Sammensetning som omfatter et antistoff ifølge ethvert av kravene 1 til 7 eller et bispesifikt antistoff ifølge ethvert av kravene 8 til 13.
- 25 19. Farmasøytisk sammensetning som omfatter antistoffet ifølge ethvert av kravene 1 til 7 eller et bispesifikt antistoff ifølge ethvert av kravene 8 til 13 og en farmasøytisk akseptabel bærer.
20. Antistoff ifølge ethvert av kravene 1 til 7, nevnte bispesifikke antistoff ifølge ethvert av kravene 8 til 13, nevnte sammensetning ifølge krav 18 eller nevnte farmasøytiske sammensetning ifølge krav 19 for anvendelse som et medikament.
- 30

21. Antistoff ifølge ethvert av kravene 1 til 7, nevnte bispesifikke antistoff ifølge ethvert av kravene 8 til 13, nevnte sammensetning ifølge krav 18 eller nevnte farmasøytiske sammensetning ifølge krav 19 for anvendelse i behandlingen av en sykdom.

5

22. Antistoff, bispesifikt antistoff, sammensetning eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 21, der sykdommen er kreft, en smittsom sykdom eller en autoimmun sykdom.

10

23. Fremgangsmåte for fremstilling av et antistoff ifølge ethvert av kravene 1 til 7, eller et bispesifikt ifølge ethvert av kravene 8 til 13, som omfatter trinnene med å

a) dyrke en vertscelle ifølge krav 16 eller 17, og

b) rense nevnte antistoff fra dyrkingsmediet.

15

24. Fremgangsmåte for deteksjon av tilstedeværelsen av CD3-antigen eller en celle som uttrykker CD3 i en prøve, som omfatter trinnene med å:

20

a) kontakte prøven med et antistoff ifølge ethvert av kravene 1 til 7 eller et bispesifikt antistoff ifølge ethvert av kravene 8 til 13, ved betingelser som tillater dannelse av et kompleks mellom nevnte antistoff eller bispesifikke antistoff og CD3, og

b) analysere hvorvidt et kompleks har blitt dannet.

25

25. Sett for deteksjon av tilstedeværelsen av CD3-antigen eller en celle som uttrykker CD3 i en prøve, som omfatter

i) et antistoff ifølge ethvert av kravene 1 til 7, eller et bispesifikt antistoff ifølge ethvert av kravene 8 til 13, og

ii) instruksjoner for anvendelse av nevnte sett.