



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3119808 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2020.01.06
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.09.04
(86)	European Application Nr.	15714116.9
(86)	European Filing Date	2015.03.18
(87)	The European Application's Publication Date	2017.01.25
(30)	Priority	2014.03.19, US, 201461955663 P 2014.04.18, US, 201461981641 P 2014.06.03, US, 201462007385 P 2014.08.05, US, 201462033460 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
	Designated Validation States:	MA
(73)	Proprietor	Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA
(72)	Inventor	DAVIS, Samuel, c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown,New York 10591, USA SMITH, Eric, c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown,New York 10591, USA VARGHESE, Bindu, c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown,New York 10591, USA KIRSHNER, Jessica R., c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown,New York 10591, USA THURSTON, Gavin, c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown,New York 10591, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Title **ANTIBODY COMPOSITIONS FOR TUMOR TREATMENT**

(56) References
Cited: WO-A1-2014/121087

WO-A1-2014/022540

WO-A2-2014/012085

PATEL R ET AL: "IGG subclass variation of a monoclonal antibody binding to human Fc-gamma receptors", AMERICAN JOURNAL OF BIOCHEMISTRY AND BIOTECHNOLOGY 20130619 SCIENCE PUBLICATIONS USA, vol. 9, no. 3, 19 June 2013 (2013-06-19), pages 206-218, XP002741102, ISSN: 1553-3468

MICHAEL STANGLMAIER ET AL: "Bi20 (fBTA05), a novel trifunctional bispecific antibody (anti-CD20 x anti-CD3), mediates efficient killing of B-cell lymphoma cells even with very low CD20 expression levels", INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER, vol. 123, no. 5, 1 September 2008 (2008-09-01), pages 1181-1189, XP55089407, ISSN: 0020-7136, DOI: 10.1002/ijc.23626

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 antistoff for anvendelse i behandling eller lindring av en B-celle-kreft hos et individ, hvor det bispesifikke antistoff omfatter et første antigenbindende domene som binder humant CD3, et andre antigenbindende domene som binder humant CD20, og et kimært Fc-domene som er bundet til hvert av det første og det andre antigenbindende domener, hvor det kimære Fc-domene omfatter:
- (a) en human IgG1- eller en human IgG4-aminosyresekvens av øvre hengsel fra posisjoner 216 til 227 (EU-nummerering);
 - (b) en human IgG2-aminosyresekvens av nedre hengsel, som omfatter PCPAPPVA (SEQ ID NO: 52) fra posisjoner 228 til 236 (EU-nummerering);
 - (c) et humant IgG1-CH1-domene og et humant IgG1-CH3-domene, eller et humant IgG4-CH1-domene og et humant IgG4-CH3-domene; og
 - (d) et humant IgG4-CH2-domene-aminosyresekvens fra posisjoner 237 til 340 (EU-nummerering);
- hvor det bispesifikke antistoff utviser en høyere bindingsaffinitet for human FcγRIIA i forhold til human FcγRIIB, og utviser lite eller ingen påviselig bindingsaffinitet til human FcγRI og human FcγRIII, som målt i et overflateplasmonresonansassay.
2. Bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge krav 1, hvor B-cellekreften velges fra gruppen bestående av: follikulært lymfom, kronisk lymfocytisk B-celle-leukemi, lymfoblastisk B-celle-lymfom, Hodgkins lymfom, non-Hodgkins lymfom, diffust storcellet B-celle-lymfom, marginalsonelymfom, mantelcellelymfom, hårcelleleukemi og Burkitts lymfom.
3. Bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge krav 2, hvor B-cellekreften er non-Hodgkins lymfom.
4. Bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge krav 1 eller 3, hvor individet er plaget av en tumor som er resistent overfor, eller ufullstendig responsiv overfor (a) monospesifikk anti-CD20-behandling alene, eller (b) rituximab-monobehandling; og/eller hvor individet har mottatt en monospesifikk anti-CD20-antistoff-behandling i det minste 1 dag til 1 år forut for administrasjonen av det bispesifikke antistoff.

5. Bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor antistoffet:

- 5 (a) utviser redusert antistoffavhengig cellulær cytotoxsisitet (ADCC) sammenlignet med et antistoff som omfatter et villtype-Fc-domene, som målt i et *in vitro*-cytotoxsisitetsassay;
- (b) utviser en ubetydelig eller ikke påviselig ADCC;
- (c) utviser forringet komplementavhengig cytotoxsisitet (CDC) sammenlignet med et antistoff som omfatter et villtype-Fc-domene, som målt i et *in vitro*-cytotoxsisitetsassay;
- 10 (d) utviser mindre enn 50% cytotoxsisitet, som påvist ved måling av cellelyse i et *in vitro*-assay;
- (e) utviser en ubetydelig eller ikke påviselig CDC;
- (f) induserer forringet T-celle-mediert dreping av celler som bærer Fc-reseptorer, slik som NK-celler eller makrofager, sammenlignet med et antistoff som omfatter et villtype-Fc-domene; eller
- 15 (g) induserer forringet dreping av T-celler som medieres av Fc-reseptor-bærende celler, slik som NK-celler eller makrofager, sammenlignet med et antistoff som omfatter et villtype-Fc-domene.

20

6. Bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor det bispesifikke antistoff omfatter

- (a) en kimær hengsel-aminosyresekvens EPKSCDKTHTCPPCPAPPVA (SEQ ID NO: 53); eller
- 25 (b) en kimær hengsel-aminosyresekvens ESKYGPPCPPCPAPPVA (SEQ ID NO: 54).

7. Bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor det første antigenbindende domene som spesifikt binder humant CD3, omfatter

30 en aminosyresekvens av en tungkjedes variable region (HCVR) som omfatter SEQ ID NO: 10, og en aminosyresekvens av en lett kjedes variable region (LCVR) som omfatter SEQ ID NO: 18.

8. Bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor det andre antigenbindende domene som spesifikt binder humant CD20, omfatter en aminosyresekvens av en tungkjedes variable region (HCVR) som omfatter SEQ ID NO: 2, og en aminosyresekvens av en lettkjedes variable region (LCVR) som omfatter SEQ ID NO: 18.

9. Bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor det første antigenbindende domene (A1) som spesifikt binder humant CD3, omfatter tre komplementaritetsbestemmende regioner av tungkjeden (HCDR1, HCDR2, HCDR3), og tre komplementaritetsbestemmende regioner av lettkjeden (LCDR1, LCDR2, LCDR3), hvor

- (i) A1-HCDR1 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 12;
- (ii) A1-HCDR2 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 14;
- (iii) A1-HCDR3 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 16;
- (iv) A1-LCDR1 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 20;
- (v) A1-LCDR2 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 22; og
- (vi) A1-LCDR3 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 24.

10. Bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6 eller 9, hvor det andre antigenbindende domene (A2) som spesifikt binder humant CD20, omfatter tre komplementaritetsbestemmende regioner av tungkjeden (HCDR1, HCDR2, HCDR3), og tre komplementaritetsbestemmende regioner av lettkjeden (LCDR1, LCDR2, LCDR3), hvor

- (i) A2-HCDR1 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 4;
- (ii) A2-HCDR2 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 6;
- (iii) A2-HCDR3 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 8;
- (iv) A2-LCDR1 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 20;
- (v) A2-LCDR2 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 22; og
- (vi) A2-LCDR3 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 24.

11. Bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvor det bispesifikke antistoff omfatter et kimært Fc-domene som omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 26.

12. Bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvor det bispesifikke antistoff omfatter et kimært Fc-domene som omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 28.

5

13. Bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvor det bispesifikke antistoff omfatter et kimært Fc-domene som omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 30.

10 **14.** Bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvor det bispesifikke antistoff omfatter et kimært Fc-domene som omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 32.