



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3122781 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/30 (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	2020.01.01
(86)	European Application Nr.	15720820.8
(86)	European Filing Date	2015.03.30
(87)	The European Application's Publication Date	2017.02.01
(30)	Priority	2014.03.28, US, 201461972172 P 2014.07.17, US, 201462025931 P 2014.07.17, US, 201462025974 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
(73)	Proprietor	Xencor, Inc., 111 W. Lemon Avenue, Monrovia, CA 91016, USA
(72)	Inventor	BERNETT, Matthew, J., 258 W. Atara St., Monrovia, CA 91016, USA CHU, Seung, Y., 4613 Larwin Avenue, Cypress, CA 90630, USA MOORE, Gregory, 915N Lantana Way, Azusa, CA 91702, USA DESJARLAIS, John, 1030 North Michigan Avenue, Pasadena, CA 91104, USA
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	BISPECIFIC ANTIBODIES THAT BIND TO CD38 AND CD3
(56)	References Cited:	WO-A2-2012/131555 WO-A1-2014/110601 US-A1- 2013 209 355 WO-A1-2015/063339 US-A1- 2009 163 699 WO-A2-2014/145806

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. Heterodimerisk antistoff, omfattende:

a) første tungkjede, omfattende:

5 i) første Fc-domenevariant;

ii) enkeltkjede-Fv-region (scFv) som binder CD3; og

b) andre tungkjede, omfattende:

i) andre Fc-domenevariant; og

ii) første variabelt tungt domene; og

10 c) første lettkjede omfattende et første variabelt lett domene og et første konstant lett domene;

hvor det første variable tunge domenet og det første variable lette domenet binder seg til CD38, og

hvor den andre tungkjeden og den første lettkjeden velges fra parene som består av

H1: EVQLVESGGG LVQPGGSLRLSCAASG FDFSRSWM NWVRQAPG KG LEWVSEIN
PDSSTINYATSVKGRFTISRDN SKNTLYLQM NSLRAE DTAVYYCARYG
NWFPYWGQGT LVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKH EDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
WEQGDVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK og L1.24:
DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTWVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRSGVPDRFTGS
GSGTDFLTITSSLPEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT
15 HQGLSSPVTKSFNRGEC;

H1: EVQLVESGGG LVQPGGSLRLSCAASG FD FS RSWM NWVRQAPG KG LEWVSEIN
PDSSTINYATSVKGRFTISRDN SKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCARYG
NWFPYWGQGT LVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKH EDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAP I EKTISKAKG
QPREPQVYTLPPSREEMTKN QVS LTCDVSG FYPSD IAVEWESDG QPEN NYKTPP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQG DVFSCFSVM HEALHNHYTQKSLSLSPG K og L1.96:
DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTWVAWYQQKPGQSPKALIYAASWRYSGVPDRFTG

SGSGTDFLTITSSLPEDFATYFCQQYDVYPLTFGGGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS
VVCLLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYE KH
KVYACEVTHQG LSSPVTKSFN RG EC;

H1.77: EVQLVESGGG LVQPGGSLRLSCAASGFTFSYSWM NWRQAPGKGLEWVSEIN
 PQSSTINYATSVKGRFTISRDN SKNTLYLQM
 NSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD
 YFP EPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSG
 LYSLSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPP
 KPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVKH EDPEVKFNWYVDGVEVH
 NAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVS NKALPAP I E KTISKAKGQPRE
 PQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCDVSG FYPSDIAVEWES DGQPE
 NNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQG DV FSCSVM HEALTH N HYTQKSLSLSPG K og

L1.96:

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNV DYWWAWYQQKPGQSPKALIYAASWRYSGVPDRFTG
 SSGSGTDFLTISLQPEDFATYFCQQYDVYP LTFGGGTKLE I
 KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLN N FYPREAKVQWKVDNALQSG
 NSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKADYEKH KRYACEVTHQG LSSPVTKSFN RG EC;

H1.77: EVQLVESGGG LVQPGGSLRLSCAASGFTFSYSWM NWRQAPG KG LEWVSE IN
 PQSSTI NYATSVKG RFTISRDN SKNTLYLQM
 NSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD
 YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKK
 VEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKH E
 DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
 TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTP
 PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQG DVFSCSVMH EALHN HYTQKSLSLSPGK og L1.97:
 DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNV DYWWAWYQQKPGQSPKALIYSASWRYSGVPD
 RFTGSGSGTDFLTISLQPEDFATYFCQQYDVYPLTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS
 GTASVCLLN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKADYEKH
 KRYACEVTHQG LSSPVTKSFN RG EC;

H1.72: EVQLVESGGG LVQPGGSLRLSCAASG FDFSYSWM NWRQAPG KG LEWVSE I
 NPQSSTINYATSVKGRFTISRDN SKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCARYG
 NWFPYWGQGLTVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVS
 WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKT
 HTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
 KPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSN KALPAP I
 EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCDVSG FYPSD IAVEWESDGQPE N NYKTPP

PVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK og L1.97:
 DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVYVWAWYQQKPGQSPKALIYSASWRYSGVPDRFTG
 SSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQQYDVYPLTFGGGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS
 VVCLLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV
 THQG LSSPVTKSFN RG EC;

H1.71: EVQLVESGGG LVQPG GSLRLSCAASG FTFSRSW M NWVRQAPG KG LEWVSEI
 NPQSSTINYATSVKG RFTISRDNKNTLYLQM NS LRAE DTAVYYCARYG
 NWFPYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
 GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
 PPVAGPSVFLFPPKPKDTLM IS RTPEVTCVVDVKH E DP EVKFNWYVDGVEVH
 NAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
 PPSREEMTKNQVSLTCDVSG FYPSD IAVEWESDGQPENNYKTPPVLDS DGSFFLYSKLTV D KS
 RW EQGDVFCSCVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK og L1.96:
 DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVYVWAWYQQKPGQSPKALIYAASWRYSGVPDRFTG
 SSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQQYDVYPLTFGGGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS
 VVCLLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYLSSTLTLSKADYE KH
 KVYACEVTHQG LSSPVTKSFN RG EC og

H1.77:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYSWMNWVRQAPGKGLEWVSEINPQSSTINYATSV
 KGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGNWFPYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAP
 SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT
 QTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVF LFPP KP KDTLM
 ISRTPEVTCVVDVKH EDP EVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 G KEYKCKVSNKALPAP I E KTISKAKGQP
 REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTPPVLDSGDSFFLYS
 KLTVDKSRWEQG DVFSCVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK og L1.24:
 DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVDTWAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGS
 GSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
 VCLLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEKH
 KVYACEVTHQGLSSPVTKS FN RG EC.

- 5 **2.** Heterodimerisk antistoff ifølge krav 1, hvori den andre tungkjeden og den første lett kjeden er

H1:

EVQLVESGGG LVQPGGSLRLSCAASG FDFSRSWM NWVRQAPG KG LEWVSEIN PDSSTINYATSVKGRFTIS-
 RDNSKNTLYLQM NSLRAE DTAVYYCARYG NWFPYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL-
 GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVD-
 KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKH EDP EVKFNWYVDGVEVH
 NAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE
 EMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTPPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFC SVM-
 HEALHNHYTQKSLSLSPGK og L1.24:

DIVMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQNVDTWVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGT
DFTLTISSLQPEDFATYFCQQYDSYPLTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP
REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN
RGEC.

3. Heterodimerisk antistoff ifølge krav 1 eller krav 2, hvori scFv har et ladet scFv-bindeledd

- 5 **4.** Heterodimerisk antistoff ifølge krav 3, hvori det lastede scFv-bindeleddet har en positiv ladning fra 3 til 8, og velges fra gruppen som består av

IRPRAIGGSKPRVA, GKGGSGKGGSGKGGS, GGKSGGKGSGGKGS, GGGKSGGGKSGGGKS, GKKGSGKGKSGKGKS, GGGKSGGKGSGKGGS, GKPGSGKPGSGKPGS, GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS og GKKGSGKGKSGKGKSGKGKS.

- 10 **5.** Heterodimerisk antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvori den første tungkjeden omfatter sekvensen

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVK
GRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGLTVTVSSGKPGSGKPG
SGKPGSGKPGSQAVVTQEPLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKR
APGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCP
APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK.

6. Nukleinsyresammensetning, omfattende:

- 15 a) første nukleinsyre som koder for den første tungkjeden ifølge krav 1;
b) andre nukleinsyre som koder for den andre tungkjeden ifølge krav 1; og
c) tredje nukleinsyre som koder for den første lettkjeden ifølge krav 1;
eller
a) første ekspresjonsvektor omfattende en første nukleinsyre som koder for den første tungkjeden ifølge krav 1;
20 b) andre ekspresjonsvektor omfattende en andre nukleinsyre som koder for den andre tungkjeden ifølge krav 1; og
c) tredje ekspresjonsvektor omfattende en tredje nukleinsyre som koder for den første lettkjeden ifølge krav 1.

- 25 **7.** Vertscelle omfattende nukleinsyresammensetningen ifølge krav 7.

8. Fremgangsmåte for fremstilling av et heterodimerisk antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, omfattende:

a) tilveiebringe en første ekspresjonsvektor omfattende en første nukleinsyre som koder for den andre tungkjeden, omfattende:

5 i) den andre Fc-domenevarianten;

ii) den første variable tungkjeden; og

b) tilveiebringe en andre ekspresjonsvektor omfattende en andre nukleinsyre som koder for den første tungkjeden, omfattende:

i) den første Fc-domenevarianten; og

10 ii) enkeltkjede-Fv-regionen (scFv) som binder CD3;

og

c) tilveiebringe en tredje ekspresjonsvektor omfattende en tredje nukleinsyre som koder for den første lettkjeden; hvori det første variable tunge domenet og det variable lette domenet til den første lettkjeden binder CD38;

15 d) hvori den første, andre og tredje ekspresjonsvektoren transfekteres inn i vertsceller i et forhold valgt fra gruppen som består av 1:1,5:1,5, 1:2:1,5, 1:0,667:2, 1:1:2, 1:1,5:2, og 1:2:2;

e) uttrykke den første, andre og tredje nukleinsyren i vertscellene for å fremstille henholdsvis en første, andre og tredje aminosyresekvens, slik at den første, andre og

20 tredje aminosyresekvensen danner det heterodimeriske antistoffet.

9. Fremgangsmåten ifølge krav 8, videre omfattende (f) å formulere det heterodimeriske antistoffet til en farmasøytisk sammensetning.

25 **10.** Heterodimerisk antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5 for anvendelse i terapi.

11. Farmasøytisk sammensetning omfattende det heterodimeriske antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5.