



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3221355 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61K 47/68 (2017.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.12.14
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.10.07
(86)	European Application Nr.	15797954.3
(86)	European Filing Date	2015.11.16
(87)	The European Application's Publication Date	2017.09.27
(30)	Priority	2014.11.20, EP, 14194136 2015.01.22, EP, 15152141 2015.05.11, EP, 15167173
(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	F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Sveits
(72)	Inventor	KLEIN, Christian, Chruezacherweg 41, 8906 Bonstetten, Sveits KARANIKAS, Vaivos, Zuerichstrasse 71A, 8134 Adliswil, Sveits UMANA, Pablo, Felsenrainstrasse 28, 8832 Wollerau, Sveits ZIPPELIUS, Alfred, c/o Universitätsspital BaselHebelstrasse 32, 4031 Basel, Sveits THOMMEN, Daniela, c/o Universitätsspital BaselHebelstrasse 32, 4031 Basel, Sveits SCHREINER, Jens, c/o Universitätsspital BaselHebelstrasse 32, 4031 Basel, Sveits
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	COMBINATION THERAPY OF T CELL ACTIVATING BISPECIFIC ANTIGEN BINDING MOLECULES CD3 AND FOLATE RECEPTOR 1 (FOLR1) AND PD-1 AXIS BINDING ANTAGONISTS
------	-------	--

(56) References

Cited:

WO-A1-2014/110601

WO-A2-2013/006490

WO-A1-2014/131694

WO-A1-2013/019906

WO-A1-2011/106528

WO-A1-2006/121168

J. DURAISWAMY ET AL: "Dual Blockade of PD-1 and CTLA-4 Combined with Tumor Vaccine Effectively Restores T-Cell Rejection Function in Tumors", CANCER RESEARCH, vol. 73, no. 12, 15 June 2013 (2013-06-15) , pages 3591-3603, XP055218335, ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-4100

H. CUI ET AL: "Chemically Programmed Bispecific Antibodies That Recruit and Activate T Cells", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 287, no. 34, 17 August 2012 (2012-08-17), pages 28206-28214, XP055243905, US ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/jbc.M112.384594

YOKOSUKA TADASHI ET AL: "Programmed cell death 1 forms negative costimulatory microclusters that directly inhibit T cell receptor signaling by recruiting phosphatase SHP2.", THE JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE 4 JUN 2012, vol. 209, no. 6, 4 June 2012 (2012-06-04), pages 1201-1217, XP002753472, ISSN: 1540-9538

M. A. CURRAN ET AL: "PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, vol. 107, no. 9, 2 March 2010 (2010-03-02) , pages 4275-4280, XP055067204, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.0915174107 cited in the application

OSADA TAKUYA ET AL: "CEA/CD3-bispecific T cell-engaging (BiTE) antibody-mediated T lymphocyte cytotoxicity maximized by inhibition of both PD1 and PD-L1.", CANCER IMMUNOLOGY, IMMUNOTHERAPY : CII JUN 2015, vol. 64, no. 6, June 2015 (2015-06), pages 677-688, XP002753474, ISSN: 1432-0851

DILEK NAHZLI ET AL: "Targeting CD28, CTLA-4 and PD-L1 costimulation differentially controls immune synapses and function of human regulatory and conventional T-cells.", PLOS ONE 2013, vol. 8, no. 12, E83139, 2013, pages 1-14, XP002753473, ISSN: 1932-6203

K. SAKUISHI ET AL: "Targeting Tim-3 and PD-1 pathways to reverse T cell exhaustion and restore anti-tumor immunity", JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, vol. 207, no. 10, 27 September 2010 (2010-09-27), pages 2187-2194, XP055052551, ISSN: 0022-1007, DOI: 10.1084/jem.20100643

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 og en PD-1-aksebindende antagonist til anvendelse i kombinasjon ved behandling av kreft, hvori det T-celleaktiverende bispesifikke antigenbindende molekylet omfatter et første Fab-fragment som kan bindes spesifikt til CD3, et andre Fab-fragment som kan bindes spesifikt til folatreseptor 1 (FolR1) og et Fc-domene, hvori den PD-1-aksebindende antagonisten hemmer bindingen av PD-1 til dens ligandbindende partnere, hvori den PD-1-aksebindende antagonisten velges fra gruppen som består av et antistoff mot PD-1, et antistoff mot PD-L1 og et antistoff mot PD-L2.
2. Det T-celleaktiverende bispesifikt antigenbindende molekylet og den PD-1-aksebindende antagonisten til anvendelse ifølge krav 1, hvori det første Fab-fragmentet omfatter minst én tungkjede-komplementaritetsbestemmende region (CDR)-aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38 og SEQ ID NO: 39 og minst én lettkjede-CDR valgt fra gruppen SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34.
3. Det T-celleaktiverende bispesifikt antigenbindende molekylet og den PD-1-aksebindende antagonisten til anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 2, hvori det første Fab-fragmentet omfatter en variabel tungkjede som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 36 og en variabel lettkjede som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 31.
4. Det T-celleaktiverende bispesifikt antigenbindende molekylet og den PD-1-aksebindende antagonisten til anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, hvori det T-celleaktiverende bispesifikt antigenbindende molekylet videre omfatter et tredje Fab-fragment som kan bindes spesifikt til FolR1.
5. Det T-celleaktiverende bispesifikt antigenbindende molekylet og den PD-1-aksebindende antagonisten til anvendelse ifølge krav 4, hvori det andre og det tredje Fab-fragmentet som kan bindes spesifikt til FolR1 omfatter identiske tungkjede-komplementaritetsbestemmende region (CDR)- og lettkjede-CDR-sekvenser.
6. Det T-celleaktiverende bispesifikt antigenbindende molekylet og den PD-1-aksebindende antagonisten til anvendelse ifølge krav 5, hvori det tredje

Fab-fragmentet er identisk med det andre Fab-fragmentet.

7. Det T-celleaktiverende bispesifikt antigenbindende molekylet og den PD-1-aksebindende antagonist til anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori Fab-fragmentet som kan bindes spesifikt til folatreseptor 1 (FolR1) omfatter minst én tungkjede-komplementaritetsbestemmende region (CDR)-aminoesyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17 og SEQ ID NO: 18 og minst én lettjede-CDR valgt fra gruppen SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34.

8. Det T-celleaktiverende bispesifikt antigenbindende molekylet og den PD-1-aksebindende antagonist til anvendelse ifølge krav 7, hvori Fab-fragmentet som kan bindes spesifikt til folatreseptor 1 (FolR1) omfatter en variabel tungkjede som omfatter en aminoesyresekvens ifølge SEQ ID NO: 15 og en variabel lettjede som omfatter en aminoesyresekvens ifølge SEQ ID NO: 31.

9. Det T-celleaktiverende bispesifikt antigenbindende molekylet og den PD-1-aksebindende antagonist til anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6, hvori Fab-fragmentet som kan bindes spesifikt til folatreseptor 1 (FolR1) omfatter minst minst én tungkjede-komplementaritetsbestemmende region (CDR)-aminoesyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 56 og SEQ ID NO: 57 og minst én lettjede-CDR valgt fra gruppen SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 65.

10. Det T-celleaktiverende bispesifikt antigenbindende molekylet og den PD-1-aksebindende antagonist til anvendelse ifølge krav 9, hvori Fab-fragmentet som kan bindes spesifikt til folatreseptor 1 (FolR1) omfatter en variabel tungkjede som omfatter en aminoesyresekvens ifølge SEQ ID NO: 55 og en variabel lettjede som omfatter en aminoesyresekvens ifølge SEQ ID NO: 64.

11. Det T-celleaktiverende bispesifikt antigenbindende molekylet og den PD-1-aksebindende antagonist til anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6, hvori Fab-fragmentet som kan bindes spesifikt til folatreseptor 1 (FolR1) omfatter minst minst én tungkjede-komplementaritetsbestemmende region (CDR)-aminoesyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 402 og SEQ ID NO: 400 og minst én lettjede-CDR valgt fra

gruppen SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34.

12. Det T-celleaktiverende bispesifikt antigenbindende molekylet og den PD-1-aksebindende antagonist til anvendelse ifølge krav 11, hvori Fab-fragmentet som kan bindes specifikt til FolR1 omfatter:

- a) en komplementaritetsbestemmende region tungkjede 1 (CDR-H1)-aminoesyresekvens ifølge SEQ ID NO: 16;
- b) en CDR-H2-aminoesyresekvens ifølge SEQ ID NO: 402;
- c) en CDR-H3-aminoesyresekvens ifølge SEQ ID NO: 400;
- d) en komplementaritetsbestemmende region lettkjede 1 (CDR-L1)-aminoesyresekvens ifølge SEQ ID NO: 32;
- e) en CDR-L2-aminoesyresekvens ifølge SEQ ID NO: 33, og
- f) en CDR-L3-aminoesyresekvens ifølge SEQ ID NO: 34.

13. Det T-celleaktiverende bispesifikt antigenbindende molekylet og den PD-1-aksebindende antagonist til anvendelse ifølge krav 12, hvori Fab-fragmentet som kan bindes specifikt til FolR1 omfatter en variabel tungkjede som omfatter en aminoesyresekvens ifølge SEQ ID NO: 401 og en variabel lettkjede som omfatter en aminoesyresekvens ifølge SEQ ID NO: 31.

14. Det T-celleaktiverende bispesifikt antigenbindende molekylet og den PD-1-aksebindende antagonist til anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori (i) antistoffet mot PDL-1 er et monoklonalt antistoff, eller (ii) antistoffet mot PDL1 er et antistoffragment valgt fra gruppen som består av Fab-, Fab'-SH-, Fv-, scFv- og (Fab')₂-fragmenter, eller (iii) antistoffet mot PDL1 er et humanisert antistoff eller et humant antistoff.

15. Det T-celleaktiverende bispesifikt antigenbindende molekylet og den PD-1-aksebindende antagonist til anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori (i) antistoffet mot PD-L1 omfatter en tungkjede som omfatter en HVR-H1-sekvens ifølge SEQ ID NO: 289, en HVR-H2-sekvens ifølge SEQ ID NO: 290 og en HVR-H3-sekvens ifølge SEQ ID NO: 291; og en lettkjede som omfatter en HVR-L1-sekvens ifølge SEQ ID NO: 292, en HVR-L2-sekvens ifølge SEQ ID NO: 293 og en HVR-L3-sekvens ifølge SEQ ID NO: 294, eller (ii) antistoffet omfatter en tungkjedevariabel region som omfatter aminoesyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 280 eller SEQ ID NO: 281 og en lettkjedevariabel region som omfatter aminoesyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 383.

16. Det T-celleaktiverende bispesifikt antigenbindende molekylet og den PD-1-aksebindende antagonisten til anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–15, som videre omfatter å administrere en antagonist av T-celleimmunglobulinmucin 3 (TIM3) til individet, hvori TIM3-antagonisten er et antistoff mot TIM3.
17. Det T-celleaktiverende bispesifikt antigenbindende molekylet og den PD-1-aksebindende antagonisten til anvendelse ifølge krav 16, hvori (i) antistoffet mot TIM3 er et monoklonalt antistoff, eller (ii) antistoffet mot TIM3 er et humant, humanisert eller kimært antistoff, eller (iii) antistoffet mot TIM3 er et antistofffragment som binder TIM3, eller (iv) antistoffet mot TIM3 er et Fab-fragment.
18. Det T-celleaktiverende bispesifikt antigenbindende molekylet og den PD-1-aksebindende antagonisten til anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–17, hvori (i) den PD-1-aksebindende antagonisten administreres før FolR1-TCB, eller (ii) den PD-1-aksebindende antagonisten administreres samtidig med FolR1-TCB, eller (iii) den PD-1-aksebindende antagonisten administreres etter FolR1-TCB.
19. Det T-celleaktiverende bispesifikt antigenbindende molekylet og den PD-1-aksebindende antagonisten til anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–18, hvori kreften er valgt fra gruppen som består av eggstokkreft, lungekreft, brystkreft, nyrekreft, tykktarmskreft, livmorkreft.
20. Det T-celleaktiverende bispesifikt antigenbindende molekylet og den PD-1-aksebindende antagonisten til anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–19, hvori minst den ene av det T-celleaktiverende bispesifikt antigenbindende molekylet og den PD-1-aksebindende antagonisten administreres intravenøst, intramuskulært, subkuttant, topisk, oralt, transdermalt, intraperitonealt, intraorbitalt, ved implantasjon, ved innånding, intratekalt, intraventrikulært eller intranasalt.
21. Sett som omfatter et T-celleaktiverende bispesifikt antigenbindende molekyl spesifikt for folatreseptor 1 (FolR1) og CD3, for å anvende det T-celleaktiverende bispesifikt antigenbindende molekylet sammen med en PD-1-aksebindende antagonist, til anvendelse for å behandle eller forsinke progresjon av kreft hos et individ, hvori den PD-1-aksebindende antagonisten er et antistoff mot PD-1 eller et antistoff mot PDL-1.

22. Sett til anvendelse ifølge krav 21, for å anvende det T-celleaktiverende bispesifikke antigenbindende molekylet sammen med en TIM3-antagonist.

23. Sett som omfatter et T-celleaktiverende bispesifikt antigenbindende molekyl spesifikt for folatreseptor 1 (FolR1) og CD3 og en PD-1-aksebindende antagonist, for å anvende det T-celleaktiverende bispesifikt antigenbindende molekylet og den PD-1-aksebindende antagonist, til anvendelse for å behandle eller forsinke progresjon av kreft hos et individ, hvori den PD-1-aksebindende antagonist er et antistoff mot PD-1 eller et antistoff mot PDL-1.

24. Sett til anvendelse ifølge krav 23, som videre omfatter en TIM3-antagonist, hvori TIM3-antagonisten er et antistoff mot TIM3.