



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3221359 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
G01N 33/50 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.10.05
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.05.27
(86)	European Application Nr.	15801637.8
(86)	European Filing Date	2015.11.17
(87)	The European Application's Publication Date	2017.09.27
(30)	Priority	2014.11.17, US, 201462080716 P 2015.05.13, US, 201562160788 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 MD
(73)	Proprietor	Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA
(72)	Inventor	SMITH, Eric, c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc.777 Old Saw Mill River Road, TarrytownNew York 10591, USA DAVIS, Samuel, c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc.777 Old Saw Mill River Road, TarrytownNew York 10591, USA VARGHESE, Bindu, c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc.777 Old Saw Mill River Road, TarrytownNew York 10591, USA KIRSHNER, Jessica R., c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc.777 Old Saw Mill River Road, TarrytownNew York 10591, USA THURSTON, Gavin, c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc.777 Old Saw Mill River Road, TarrytownNew York 10591, USA LOWY, Israel, c/o Regneron Pharmaceuticals Inc.777 Old Saw Mill River Road, TarrytownNew York 10591, USA BROWNSTEIN, Carrie, c/o Regeneron Pharmaceuticals Inc.777 Old Saw Mill River Road, TarrytownNew York 10591, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Title **METHODS FOR TUMOR TREATMENT USING CD3XCD20 BISPECIFIC ANTIBODY**

- Cited:
- WO-A1-2014/121087
 WO-A1-2015/143079
 WO-A1-2014/047231
- PAVEL STROP ET AL: "Generating Bispecific Human IgG1 and IgG2 Antibodies from Any Antibody Pair", JOURNAL OF MOLECULAR BIOLOGY, ACADEMIC PRESS, UNITED KINGDOM, vol. 420, no. 3, 17 April 2012 (2012-04-17), pages 204-219, XP028521423, ISSN: 0022-2836, DOI: 10.1016/J.JMB.2012.04.020 [retrieved on 2012-04-25]
- LUM LAWRENCE G ET AL: "CD20-Targeted T Cells after Stem Cell Transplantation for High Risk and Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma", BIOLOGY OF BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION, KLUGE CARDEN JENNINGS PUBLISHING, CHARLOTTESVILLE, VA, US, vol. 19, no. 6, 22 March 2013 (2013-03-22), pages 925-933, XP028543753, ISSN: 1083-8791, DOI: 10.1016/J.BBMT.2013.03.010
- RAYMUND BUHMANN ET AL: "Immunotherapy with FBTA05 (Bi20), a trifunctional bispecific anti-CD3 x anti-CD20 antibody and donor lymphocyte infusion (DLI) in relapsed or refractory B-cell lymphoma after allogeneic stem cell transplantation: study protocol of an investigator-driven, open-label, non-randomized, uncontrolled, dos", JOURNAL OF TRANSLATIONAL MEDICINE, BIOMED CENTRAL, LONDON, GB, vol. 11, no. 1, 2 July 2013 (2013-07-02), page 160, XP021155527, ISSN: 1479-5876, DOI: 10.1186/1479-5876-11-160
- R BUHMANN ET AL: "Immunotherapy of recurrent B-cell malignancies after allo-SCT with Bi20 (FBTA05), a trifunctional anti-CD3 x anti-CD20 antibody and donor lymphocyte infusion", BONE MARROW TRANSPLANTATION, vol. 43, no. 5, 1 March 2009 (2009-03-01), pages 383-397, XP55022699, ISSN: 0268-3369, DOI: 10.1038/bmt.2008.323
- L G LUM ET AL: "Multiple infusions of CD20-targeted T cells and low-dose IL-2 after SCT for high-risk non-Hodgkin's lymphoma: A pilot study", BONE MARROW TRANSPLANTATION, vol. 49, no. 1, 23 September 2013 (2013-09-23), pages 73-79, XP55241883, GB ISSN: 0268-3369, DOI: 10.1038/bmt.2013.133
- 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
- L. L. SUN ET AL: "Anti-CD20/CD3 T cell-dependent bispecific antibody for the treatment of B cell malignancies", SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE, vol. 7, no. 287, 13 May 2015 (2015-05-13), pages 287ra70-287ra70, XP55241859, Washington, DC ISSN: 1946-6234, DOI: 10.1126/scitranslmed.aaa4802

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/>

3221359

Patentkrav

1. Bispesifikt antistoff for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller lindring av B-cellekreft hos et individ, omfattende å administrere en doseopptrappingsprotokoll som reduserer virkningen av en cytokinkaskade, hvor
- 5 doseopptrappingsprotokollen omfatter å administrere en første dose av antistoffet i et første tidsrom og etterfølgende administrere en andre dose av nevnte antistoff i et andre tidsrom, hvor nevnte andre dose overstiger nevnte første dose, hvor det bispesifikke antistoff omfatter et første antigenbindende domene som binder humant CD3, et andre antigenbindende domene som binder humant CD20,
- 10 og et kimært Fc-domene som er bundet til hvert av det første og det andre antigenbindende domene, hvor det kimære Fc-domene omfatter:
- (a) en human IgG2-aminosyresekvens av nedre hengsel omfattende omfatter PCPAPPVA (SEQ ID NO: 52) fra posisjoner 228 til 236, EU-nummerering;
 - (b) en human IgG1- eller en human IgG4-aminosyresekvens av øvre hengsel

15 fra posisjoner 216 til 227, EU-nummerering;

 - (c) en human IgG4-CH2-domene-aminosyresekvens fra posisjoner 237 til 340, EU-nummerering; og
 - (d) et humant IgG1-CH1-domene og et humant IgG1-CH3-domene, eller et humant IgG4-CH1-domene og et humant IgG4-CH3-domene;
- 20 hvor det bispesifikke antistoff utviser en høyere bindingsaffinitet for human FcγRIIA i forhold til human FcγRIIB, og utviser liten eller ingen påviselig bindingsaffinitet til human FcγRI og human FcγRIII, som målt i et overflateplasmonresonansassay.
2. Bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge krav 1, hvor behandlingen eller
- 25 lindringen av B-celle-kreft omfatter:
- (i) å undertrykke tumorvekst hos individet, hvor å undertrykke tumorvekst omfatter:
 - (a) å hemme vekst av tumorer,
 - (b) å redusere størrelsen på tumorer, eller

30 (c) å redusere antallet av tumorer;
 - (ii) å mediere B-celle-lyse i individet, hvor B-cellene er pre-B-lymfocytter, modne B-lymfocytter eller B-celle-non-Hodgkins-lymfomceller; eller

3221359

(iii) å behandle kreft som er positiv for CD20-ekspresjon i individet, hvor individet velges ut på basis av at det har en restkreft.

3. Bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-2, hvor:

- 5 (i) kreften er lymfom eller leukemi; og/eller
 (ii) kreften 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
 10 lymfom.

4. Bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor den første dose er på opptil 1000 mikrogram.

15 **5.** Bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvor:

- (i) individet lider av en tumor som er resistent overfor, eller ufullstendig responsiv overfor (a) monospesifikk anti-CD20-behandling alene, eller (b) rituximab-monobehandling; og/eller
 (ii) hvor individet har mottatt en monospesifikk anti-CD20-antistoff-behandling i det minste 1 dag til 1 år forut for administrasjonen av det
 20 bispesifikke antistoff.

6. Bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor det bispesifikke antistoff omfatter:

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

30 **7.** Bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvor:

- (a) det første antigenbindende domene omfatter en aminosyresekvens av en tungkjedevariabel region (HCVR) som omfatter SEQ ID NO: 10;

3221359

- (b) det første antigenbindende domene omfatter en aminosyresekvens av en lettjedevariabel region (LCVR) som omfatter SEQ ID NO: 18;
- (c) det andre antigenbindende domene omfatter en aminosyresekvens av en tungkedevariabel region (HCVR) som omfatter SEQ ID NO: 2;
- 5 (d) det første antigenbindende domene som spesifikt binder humant CD3, omfatter en aminosyresekvens av en tungkedevariabel region (HCVR) som omfatter SEQ ID NO: 10, og en aminosyresekvens av en lettjedevariabel region (LCVR) som omfatter SEQ ID NO: 18;
- (e) det andre antigenbindende domene som spesifikt binder humant CD20,
- 10 omfatter en aminosyresekvens av en tungkedevariabel region (HCVR) som omfatter SEQ ID NO: 2, og en aminosyresekvens av en lettjedevariabel region (LCVR) som omfatter SEQ ID NO: 18;
- (f) det første antigenbindende domene (A1) omfatter tre komplementaritetsbestemmende tungkederegioner (HCDR1, HCDR2,
- 15 HCDR3) og tre komplementaritetsbestemmende lettjederegioner (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;
- 20 (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;
- (g) det andre antigenbindende domene (A2) som spesifikt binder humant CD20, omfatter tre komplementaritetsbestemmende tungkederegioner
- 25 (HCDR1, HCDR2, HCDR3) og tre komplementaritetsbestemmende lettjederegioner (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;
- 30 (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; eller

3221359

- (h) det første antigenbindende domene (A1) som spesifikt binder humant CD3, omfatter tre komplementaritetsbestemmende tungkjederegioner (A1-HCDR1, A1-HCDR2, A1-HCDR3) og tre komplementaritetsbestemmende lett kjederegioner (A1-LCDR1, A1-LCDR2, A1-LCDR3), og hvor det andre antigenbindende domene (A2) som spesifikt binder humant CD20, omfatter tre komplementaritetsbestemmende tungkjederegioner (A2-HCDR1, A2-HCDR2 og A2-HCDR3) og tre komplementaritetsbestemmende lett kjederegioner (A2-LCDR1, A2-LCDR2 og A2-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;
- (vi) A1-LCDR3 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 24;
- (vii) A2-HCDR1 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 4;
- (viii) A2-HCDR2 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 6;
- (ix) A2-HCDR3 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 8;
- (x) A2-LCDR1 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 20;
- (xi) A2-LCDR2 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 22; og
- (xii) A2-LCDR3 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 24.

8. Bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvor: det første antigenbindende domene konkurrerer om binding til humant CD3 med et antigenbindende referanseprotein, som omfatter:

- (a) tre komplementaritetsbestemmende tungkjederegioner (A1-HCDR1, A1-HCDR2 og A1-HCDR3) og tre komplementaritetsbestemmende lett kjederegioner (A1-LCDR1, A1-LCDR2 og A1-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; eller

3221359

(b) en tungkjedevariabel region (HCVR) omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 10, og en lettkjedevariabel region (LCVR) omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 18; eller

det andre antigenbindende domene konkurrerer om binding til humant CD20 med

5 et antigenbindende referanseprotein, som omfatter:

(c) tre komplementaritetsbestemmende tungkjederegioner (A2-HCDR1, A2-HCDR2 og A2-HCDR3) og tre komplementaritetsbestemmende lettkjederegioner (A2-LCDR1, A2-LCDR2 og A2-LCDR3), hvor (i) A2-HCDR1 omfatter aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 4; (ii) A2-HCDR2 omfatter

10 aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 6; (iii) A2-HCDR3 omfatter 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; eller

(d) en tungkjedevariabel region (HCVR) omfattende aminosyresekvensen av

15 SEQ ID NO: 2, og en lettkjedevariabel region (LCVR) omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 18; eller

det første antigenbindende domene konkurrerer om binding til humant CD3 med et

antigenbindende referanseprotein som omfatter (i) en tungkjedevariabel region (HCVR) omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 10, og (ii) en

20 lettkjedevariabel region (LCVR) omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 18; og det andre antigenbindende domene konkurrerer om binding til humant CD20 med et antigenbindende referanseprotein som omfatter (iii) en tungkjedevariabel region (HCVR) omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 2, og en lettkjedevariabel region (LCVR) omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO:

25 18.

9. Bispesifikt antistoff for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8, hvor antistoffet:

(a) binder humane celler som uttrykker humant CD3, og krabbemakak

30 (cynomolgus)-celler som uttrykker krabbemakak-CD3;

(b) binder humane T-celler eller krabbemakak-T-celler;

(c) binder humane celler som uttrykker humant CD20;

(d) binder humane B-celler;

3221359

- (e) binder til CD3-uttrykkende humane T-celler med en EC_{50} -verdi på mellom 1×10^{-12} M og 1×10^{-6} M;
- (f) binder til CD3-uttrykkende humane T-celler med en EC_{50} -verdi på mellom 1×10^{-9} M og 1×10^{-8} M;
- 5 (g) binder til CD20-uttrykkende humane B-celler med en EC_{50} -verdi på mellom 1×10^{-12} M og 1×10^{-6} M;
- (h) binder til CD20-uttrykkende humane B-celler med en EC_{50} -verdi på mellom 1×10^{-9} M og 1×10^{-8} M; eller
- 10 (i) forsterker T-celle-mediert cytotoksisitet av humane B-celler som er resistente mot eller refraktære mot anti-CD20-mediert cytotoksisitet.