



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3247725 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

- (45) Translation Published 2020.11.23
- (80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2020.07.01
- (86) European Application Nr. 16701353.1
- (86) European Filing Date 2016.01.22
- (87) The European Application's Publication Date 2017.11.29
- (30) Priority 2015.01.23, EP, 15305077
- (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 SANOFI, 54 rue La Boétie, 75008 Paris, Frankrike
- (72) Inventor ALBRECHT, Jana, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Patent Department, 65926 Frankfurt, Tyskland
BARRIERE, Cédric, Sanofi Patent Department 54 rue La Boétie, 75008 Paris, Frankrike
BEIL, Christian, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Patent Department, 65926 Frankfurt, Tyskland
BENINGA, Jochen, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Patent Department, 65926 Frankfurt, Tyskland
CARREZ, Chantal, Sanofi Patent Department 54 rue la Boétie, 75008 Paris, Frankrike
GUERIF, Stéphane, Sanofi Patent Department 54 rue la Boétie, 75008 Paris, Frankrike
KROLL, Katja, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Patent Department, 65926 Frankfurt, Tyskland
LANGE, Christian, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Patent Department, 65926 Frankfurt, Tyskland
LEMOINE, Cendrine, Sanofi Patent Department 54 rue la Boétie, 75008 Paris, Frankrike
LEUSCHNER, Wulf-Dirk, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Patent Department, 65926 Frankfurt, Tyskland
RAO, Ercole, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Patent Department, 65926 Frankfurt, Tyskland
SCHNEIDER, Marion, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Patent Department, 65926 Frankfurt, Tyskland
WETZEL, Marie-Cécile, Sanofi Patent Department 54 rue la Boétie, 75008 Paris,

Frankrike
 WONEROW, Peter, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Patent Department, 65926
 Frankfurt, Tyskland

(74) Agent or Attorney TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54) Title **ANTI-CD3 ANTIBODIES, ANTI-CD123 ANTIBODIES AND BISPECIFIC ANTIBODIES SPECIFICALLY BINDING TO CD3 AND/OR CD123**

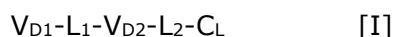
(56) References
 Cited:

EP-A1- 2 789 630
 WO-A1-2012/021934
 WO-A2-2013/173820
 WO-A1-2012/135345
 EP-A1- 2 839 842
 WO-A1-2014/138805
 WO-A1-2014/129270
 WO-A1-2011/156860
 WO-A1-2011/109588
 WO-A2-2008/119567
 SHU-RU KUO ET AL: "Engineering a CD123xCD3 bispecific scFv immunofusion for the treatment of leukemia and elimination of leukemia stem cells", PROTEIN ENGINEERING, DESIGN AND SELECTION, OXFORD JOURNAL, LONDON, GB, vol. 25, no. 10, 1 October 2012 (2012-10-01), pages 561-569, XP002721301, ISSN: 1741 -0126, DOI: 10.1093/PROTEIN/GZS040 [retrieved on 2012 -06-27]
 C. RADER: "DARTs take aim at BiTEs", BLOOD, vol. 117, no. 17, 28 April 2011 (2011 -04-28), pages 4403-4404, XP055199549, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood-2011-02-337691
 SALMERÓN A ET AL: "A conformational epitope expressed upon association of CD3 -epsilon with either CD3-delta or CD3-gamma is the main target for recognition by anti -CD3 monoclonal antibodies", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, THE AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS, US, vol. 147, no. 9, 1 November 1991 (1991 -11-01), pages 3047-3052, XP002453512, ISSN: 0022-1767 cited in the application
 V. MARRELLA ET AL: "Anti-CD3 mAb improves thymic architecture and prevents autoimmune manifestations in a mouse model of Omenn syndrome: therapeutic implications", BLOOD, vol. 120, no. 5, 2 August 2012 (2012-08-02), pages 1005-1014, XP055199731, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood-2012-01-406827
 XUELIAN ZHANG ET AL: "Molecular cloning and characterization of CD3[epsilon] in Chinese domestic goose (Anser cygnoides)", GENE, vol. 564, no. 2, 1 June 2015 (2015-06-01), pages 160-167, XP055199722, ISSN: 0378-1119, DOI: 10.1016/j.gene.2015.03.034
 ALIBAUD L ET AL: "A new monoclonal anti-CD3epsilon antibody reactive on paraffin sections.", THE JOURNAL OF HISTOCHEMISTRY AND CYTOCHEMISTRY : OFFICIAL JOURNAL OF THE HISTOCHEMISTRY SOCIETY DEC 2000, vol. 48, no. 12, December 2000 (2000-12), pages 1609-1616, XP055199782, ISSN: 0022-1554
 KASTRUP J ET AL: "In vitro production and characterization of partly assembled human CD3 complexes.", SCANDINAVIAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY NOV 2002, vol. 56, no. 5, November 2002 (2002-11), pages 436-442, XP002741747, ISSN: 0300-9475
 STEIN CHRISTOPH ET AL: "Novel conjugates of single-chain Fv antibody fragments specific for stem cell antigen CD123 mediate potent death of acute myeloid leukaemia cells", BRITISH JOURNAL OF HAEMATOLOGY, BLACKWELL PUBLISHING LTD, vol. 148, no. 6, 1 March 2010 (2010-03-01), pages 879-889, XP002618076, ISSN: 1365 -2141, DOI: 10.1111/J.1365-2141.2009.08033.X [retrieved on 2010 -01-08]

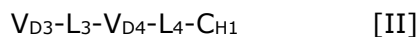
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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. Et antistofflignende bindingsprotein som binder til CD3 og til i det minste ett ytterligere
 5 målantigen som er CD123, som omfatter to polypeptidkjeder som danner to
 antigenbindende steder, hvor et første polypeptid har en struktur som er representert av
 formelen [I]:



10 og et andre polypeptid har en struktur som er representert av formelen [II]:



15 hvor:

V_{D1} er et variabelt domene av tung- eller lettkjede av et første immunoglobulin;

V_{D2} er et variabelt domene av tung- eller lettkjede av et andre immunoglobulin;

V_{D3} er et variabelt domene av tung- eller lettkjede av nevnte andre immunoglobulin;

20 V_{D4} er et variabelt domene av tung- eller lettkjede av nevnte første immunoglobulin;

C_L er et konstant domene av lettkjede av et immunoglobulin;

C_{H1} er en konstant C_{H1} -domene av tungkjede av et immunoglobulin;

L_1 , L_2 , L_3 , og L_4 er aminosyrekoblinger;

25 og hvor det første og det andre polypeptidet danner et overkryssende lettkjede-tungkjede par, og

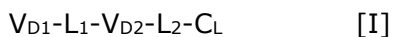
hvor V_{D1} og V_{D2} er begge enten variable domener av lettkjeder, eller variable domener av tungkjeder, og V_{D3} og V_{D4} er begge variable domener av tungkjeder
 hvis V_{D1} og V_{D2} er variable domener av lettkjeder, eller V_{D3} og V_{D4} er begge
 30 variable domener av lettkjeder hvis V_{D1} og V_{D2} er variable domener av tungkjeder;

hvor nevnte første eller andre immunoglobulin er et anti-CD3-antistoff som omfatter et variabelt domene av tungkjede, som omfatter CDR1-H av sekvens SEQ ID NO: 6, CDR2-H av sekvens SEQ ID NO: 7 og CDR3-H av sekvens SEQ ID NO: 8, og et variabelt domene av lettkjede, som omfatter CDR1-L av sekvens SEQ ID NO: 142, CDR2-L av sekvens 'KVS' og CDR3-L av sekvens SEQ ID NO: 11; og

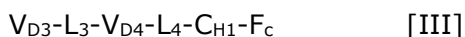
hvor det andre av nevnte første eller andre immunoglobulin er et anti-CD123-antistoff som omfatter variabelt domene av tungkjede, som omfatter CDR1-H av sekvens SEQ ID NO: 381, CDR2-H av sekvens SEQ ID NO: 384 og CDR3-H av sekvens SEQ ID NO: 382, og et variabelt domene av lettkjede, som omfatter CDR1-L av sekvens SEQ ID NO: 378, CDR2-L av sekvens 'WAS', og CDR3-L av sekvens SEQ ID NO: 379.

2. Det antistofflignende bindingsproteinet ifølge krav 1, hvor polypeptidet av formel [II] videre omfatter et F_c-domene.

3. Det antistofflignende bindingsproteinet ifølge krav 1 eller 2, som omfatter to polypeptidkjeder som danner to antigenbindende steder, hvor en polypeptidkjede har en struktur som er representert av formelen [I]:



og en polypeptidkjede har en struktur som er representert av formelen [III]:



hvor:

V_{D1} er et variabelt domene av tung- eller lettkjede av et første immunoglobulin;

V_{D2} er et variabelt domene av tung- eller lettkjede av et andre immunoglobulin;

V_{D3} er et variabelt domene av tung- eller lettkjede av nevnte andre immunoglobulin;

V_{D4} er et variabelt domene av tung- eller lett kjede av nevnte første immunoglobulin;

C_L er et konstant domene av lettkjede av et immunoglobulin;

C_{H1} er et konstant C_{H1} -domene av tungkjede av et immunoglobulin;

F_c er immunoglobulin-hengselregionen og CH_2 , CH_3 konstante domener av immunoglobulin-tungkjede av et immunoglobulin;

L_1 , L_2 , L_3 , og L_4 er aminosyrekoblinger;

5 og hvor polypeptid av formel I og polypeptid av formel III danner et overkryssende lettkjede-tungkjede-par.

4. Det antistofflignende bindingsproteinet ifølge krav 2 eller 3, hvor polypeptidet av formel [I] videre omfatter en F_c -domene (F_{c2}).

10

5. Det antistofflignende bindingsproteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 4, som omfatter to polypeptidkjeder som danner to antigenbindende steder, hvor en polypeptidkjede har en struktur som er representert av formelen [IV]:

15

$V_{D1}-L_1-V_{D2}-L_2-C_L-L_5-F_{c2}$ [IV]

og en polypeptidkjede har en struktur som er representert av formelen [III]:

20

$V_{D3}-L_3-V_{D4}-L_4-C_{H1}-F_c$ [III]

hvor:

V_{D1} er et variabelt domene av tung- eller lettkjede av et første immunoglobulin;

V_{D2} er et variabelt domene av tung- eller lettkjede av et andre immunoglobulin;

25

V_{D3} er et variabelt domene av tung- eller lettkjede av nevnte andre immunoglobulin;

V_{D4} er et variabelt domene av tung- eller lettkjede av nevnte første immunoglobulin;

C_L er et konstant domene av lettkjede av et immunoglobulin;

C_{H1} er et konstant C_{H1} -domene av tungkjede av et immunoglobulin;

F_c er immunoglobulin-hengselregionen og CH_2 , CH_3 konstante domener av immunoglobulin-tungkjede av et immunoglobulin;

F_{c2} er immunoglobulin-hengselregionen og CH_2 , CH_3 konstante domener av immunoglobulin-tungkjede av et immunoglobulin;

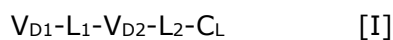
5 L_1 , L_2 , L_3 , L_4 og L_5 er aminosyrekoblinger;

hvor polypeptidet av formel [IV] og polypeptidet av formel [III] danner et overkryssende lettkjede-tungkjede-par.

10 6. Det antistofflignende bindingsproteinet ifølge krav 2 eller 3, som omfatter en tredje polypeptidkjede som omfatter en F_c -domene (F_{c3}).

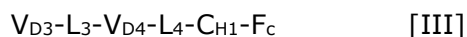
7. Det antistofflignende bindingsproteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 2, 3 eller 6, som omfatter tre polypeptidkjer som danner to antigenbindende steder, hvor et første polypeptid har en struktur som er representert av formelen [I]:

15



et andre polypeptid har en struktur som er representert av formelen [III]:

20



et tredje polypeptid F_{c3} som er immunoglobulin-hengselregionen og CH_2 , CH_3 konstante domener av immunoglobulin-tungkjede av et immunoglobulin;
hvor

25

V_{D1} er et variabelt domene av tung- eller lettkjede av et første immunoglobulin;

V_{D2} er et variabelt domene av tung- eller lettkjede av et andre immunoglobulin;

V_{D3} er et variabelt domene av tung- eller lettkjede av nevnte andre immunoglobulin;

30

V_{D4} er et variabelt domene av tung- eller lettkjede av nevnte første immunoglobulin;

C_L er et konstant domene av lettkjede av et immunoglobulin;

C_{H1} er et konstant C_{H1} -domene av tungkjede av et immunoglobulin;

F_c er immunoglobulin-hengselregionen og CH_2 , CH_3 konstante domener av immunoglobulin-tungkjede av et immunoglobulin;

L_1 , L_2 , L_3 , og L_4 er aminosyrekoblinger;

5 og hvor polypeptidet av formel [I] og polypeptidet av formel [III] danner et overkryssende lettkjede-tungkjede-par; og

hvor polypeptidet av formel [III] heterodimeriseres med det tredje polypeptidet gjennom dets F_c -domene.

10 8. Det antistofflignende bindingsproteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor V_{D1} og V_{D2} er variable domener av lettkjede og V_{D3} og V_{D4} er variable domener av tungkjede.

15 9. Det antistofflignende bindingsproteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor

V_{D1} omfatter en CDR1-L av sekvens SEQ ID NO: 378, en CDR2-L av sekvens 'WAS', og en CDR3-L av sekvens SEQ ID NO: 379;

V_{D2} omfatter en CDR4-L av sekvens SEQ ID NO: 142, en CDR5-L av sekvens 'KVS' og en CDR6-L av sekvens SEQ ID NO: 11;

20 V_{D3} omfatter en CDR1-H av sekvens SEQ ID NO: 6, en CDR2-H av sekvens SEQ ID NO: 7, og en CDR3-H av sekvens SEQ ID NO: 8; og

V_{D4} omfatter en CDR4-H av sekvens SEQ ID NO: 381, en CDR5-H av sekvens SEQ ID NO: 384, og en CDR6-H av sekvens SEQ ID NO: 382.

25 10. Det antistofflignende bindingsproteinet ifølge krav 9, hvor det antistofflignende bindingsproteinet omfatter V_{D1} bestående av aminosyresekvensen SEQ ID NO: 385 eller en sekvens som er i det minste 85% identisk med denne, V_{D2} bestående av aminosyresekvensen SEQ ID NO: 141 eller en sekvens som er i det minste 85% identisk med denne, V_{D3} bestående av aminosyresekvensen SEQ ID NO: 138 eller en sekvens som
30 er i det minste 85% identisk med denne, og V_{D4} bestående av aminosyresekvensen SEQ ID NO: 383 eller en sekvens som er i det minste 85% identisk med denne.

11. Det antistofflignende bindingsproteinet ifølge krav 10, som omfatter kobleren L_1 av sekvens SEQ ID NO: 389, L_2 av sekvens SEQ ID NO: 389, L_3 og L_4 bestående av 0 aminosyrer og C_{H1} av sekvens SEQ ID NO: 313.

5

12. Det antistofflignende bindingsproteinet ifølge krav 11, som videre omfatter kobleren L_5 bestående av 0 aminosyrer, F_c av sekvens SEQ ID NO: 394, eller F_{c2} av sekvens SEQ ID NO: 392.

10 13. Det antistofflignende bindingsproteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2, 4 eller 6-12, som omfatter:

a) ett polypeptid av formel [I] bestående av aminosyresekvensen SEQ ID NO: 388 som omfatter V_{D1} av sekvens SEQ ID NO: 385, L_1 av sekvens SEQ ID NO: 389, V_{D2} av sekvens SEQ ID NO: 141, L_2 av sekvens SEQ ID NO: 389, og C_L av sekvens SEQ ID NO: 310, eller

15

en sekvens som er i det minste 85% identisk med SEQ ID NO: 388 som omfatter en CDR1-L av sekvens SEQ ID NO: 378, en CDR2-L av sekvens 'WAS', en CDR3-L av sekvens SEQ ID NO: 379, en CDR4-L av sekvenser SEQ ID NO: 142, en CDR5-L av sekvens 'KVS', og en CDR6-L av sekvens SEQ ID NO: 11; og

20

b) ett polypeptid av formel [II] bestående av aminosyresekvensen SEQ ID NO: 390 som omfatter V_{D3} av sekvens SEQ ID NO: 138, L_3 er 0 aminosyrer, V_{D4} av sekvens SEQ ID NO: 383, L_4 er 0 aminosyrer, og C_{H1} av sekvens SEQ ID NO: 313, eller

25

en sekvens som er i det minste 85% identisk med SEQ ID NO: 390 som omfatter en CDR1-H av sekvens SEQ ID NO: 381, en CDR2-H av sekvens SEQ ID NO: 384, en CDR3-H av sekvens SEQ ID NO: 382 og en CDR4-H av sekvens SEQ ID NO: 6, en CDR5-H av sekvens SEQ ID NO: 7 og en CDR6-H av sekvens SEQ ID NO: 8;

og hvor polypeptidet av formel [I] og polypeptidet av formel [II] danner et overkryssende lettkjede-tungkjede-par.

30

14. Det antistofflignende bindingsproteinet ifølge krav 13, som omfatter ett polypeptid i henhold til formel [I] bestående av aminosyresekvensen SEQ ID NO: 388 og et polypeptid i henhold til formel [II] bestående av aminosyresekvensen SEQ ID NO: 390.

15. Det antistofflignende bindingsproteinet ifølge krav 5, som omfatter:

a) ett polypeptid av formel [IV] bestående av aminosyresekvensen SEQ ID NO: 391 som omfatter V_{D1} av sekvens SEQ ID NO: 385, L_1 av sekvens SEQ ID NO: 389, V_{D2} av sekvens SEQ ID NO: 141, L_2 av sekvens SEQ ID NO: 389, C_L av sekvens SEQ ID NO: 310, L_5 som inneholder 0 aminosyrer, og F_{C2} av sekvens SEQ ID NO: 392, eller

en sekvens som er i det minste 85% identisk med SEQ ID NO: 391 som omfatter en CDR1-L av sekvens SEQ ID NO: 378, en CDR2-L med sekvens 'WAS', en CDR3-L av sekvens SEQ ID NO: 379, en CDR4-L av sekvens SEQ ID NO: 142, en CDR5-L av sekvens 'KVS', og en CDR6-L av sekvens SEQ ID NO: 11; og

b) ett polypeptid ifølge formel [III] bestående av aminosyresekvensen SEQ ID NO: 393 som omfatter V_{D3} av sekvens SEQ ID NO: 138, L_3 er 0 aminosyrer, V_{D4} av sekvens SEQ ID NO: 383, L_4 er 0 aminosyrer, C_{H1} av sekvens SEQ ID NO: 313, og F_C av sekvens SEQ ID NO: 394, eller

en sekvens som er i det minste 85% identisk med SEQ ID NO: 393 som omfatter en CDR1-H av sekvens SEQ ID NO: 381, en CDR2-H av sekvens SEQ ID NO: 384, en CDR3-H av sekvens SEQ ID NO: 382, en CDR4-H av sekvenser SEQ ID NO: 6, en CDR5-H av sekvens SEQ ID NO: 7, og en CDR6-H av sekvens SEQ ID NO: 8;

og hvor polypeptidet av formel [IV] og polypeptidet av formel [III] danner et overkryssende lettkjede-tungkjede-par.

16. Det antistofflignende bindingsproteinet ifølge krav 15, som omfatter ett polypeptid i henhold til formel [IV] bestående av aminosyresekvensen SEQ ID NO: 391 og ett polypeptid i henhold til formel [III] bestående av aminosyresekvensen SEQ ID NO: 393.

17. Et antistofflignende bindingsprotein som omfatter et polypeptid bestående av aminosyresekvensen SEQ ID NO: 391 og et polypeptid bestående av aminosyresekvensen SEQ ID NO: 393, hvor polypeptidet består av aminosyresekvensen SEQ ID NO: 391 og polypeptidet som består av aminosyresekvensen SEQ ID NO: 393 danner et overkryssende lettkjede-tungkjede-par.

18. En farmasøytisk sammensetning som omfatter et antistofflignende bindingsprotein ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 17, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

19. Et antistofflignende bindingsprotein ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 17, eller et farmasøytisk preparat ifølge krav 18 for bruk som et medikament.

5 20. Et antistofflignende bindingsprotein ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 17, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 18, for bruk i behandling av kreft.

21. Et antistofflignende bindingsprotein eller en farmasøytisk sammensetning for bruk ifølge krav 20, hvor kreften er en hematologisk kreft.