



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3302550 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.12.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.08.28
(86)	European Application Nr.	16725504.1
(86)	European Filing Date	2016.05.25
(87)	The European Application's Publication Date	2018.04.11
(30)	Priority	2015.05.26, EP, 15169124 2015.11.27, EP, 15196860
(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	MorphoSys AG, Semmelweisstrasse 7, 82152 Planegg, Tyskland
(72)	Inventor	ENDELL, Jan, Barer Str. 36, 80333 München, Tyskland BOXHAMMER, Rainer, Birkenstr. 4a, 83059 Kolbermoor, Tyskland WINDERLICH, Mark, Ohlstadterstr. 8, 81373 München, Tyskland
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	COMBINATION OF AN ANTI-CD19 ANTIBODY AND A BRUTON'S TYROSINE KINASE INHIBITOR AND USES THEREOF
------	-------	---

(56)	References Cited:	WO-A1-2013/024097 JENNIFER A WOYACH ET AL: "2894 Final Results of a Phase I Study of the Fc Engineered CD19 Antibody XmAb(R)5574 (MOR00208) in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL)", INTERNET CITATION, [Online] 9 December 2012 (2012-12-09), page 1, XP002737890, Retrieved from the Internet: URL:https://ash.confex.com/ash/2012/webprogram/Paper51418.html> [retrieved on 2015-03-27] Joseph A Fraietta ET AL: "Regular Article IMMUNOBIOLOGY Ibrutinib enhances chimeric antigen receptor T-cell engraftment and efficacy in leukemia", Blood, 1 January 2016 (2016-01- 01), XP55287883, DOI: 10.1182/blood-2015-11- Retrieved from the Internet: URL:http://www.bloodjournal.org/content/127/9/1117.full.pdf M RUELLA: "COMBINATION OF IBRUTINIB AND ANTI-CD19 CHIMERIC ANTIGEN
------	----------------------	--

RECEPTOR T CELLS FOR THE TREATMENT OF RELAPSING/REFRACTORY MANTLE CELL LYMPHOMA (MCL)", 20TH CONGRESS OF THE EUROPEAN HEMATOLOGY ASSOCIATION, JUN 11-14, 2015, VIENNA, AUSTRIA, 13 June 2015 (2015-06-13), pages 1-1, XP55281361, TADEUSZ ROBAK ET AL: "Antibody therapy alone and in combination with targeted drugs in chronic lymphocytic leukemia", SEMINARS IN ONCOLOGY, vol. 43, no. 2, 1 April 2016 (2016-04-01), pages 280-290, XP055287899, US ISSN: 0093-7754, DOI: 10.1053/j.seminoncol.2016.02.010

WOYACH J A ET AL: "A phase 1 trial of the Fc-engineered CD19 antibody XmAb5574 (MOR00208) demonstrates safety and preliminary efficacy in relapsed CLL", BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, vol. 124, no. 24, 4 December 2014 (2014-12-04), pages 3553-3560, XP002737891, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/BLOOD-2014-08-593269 [retrieved on 2014-10-09]

Ohio State University: "Efficacy and Safety Study of PCI-32765 Combine With Ofatumumab in CLL - Full Text View - ClinicalTrials.gov", , 7 October 2010 (2010-10-07), XP55287928, Retrieved from the Internet: URL:<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01217749?term=NCT01217749&rank=1> [retrieved on 2016-07-12]

Morphosys Ag: "Study to Evaluate Efficacy and Safety of MOR208 With Idelalisib in R/R CLL/SLL Patients Pretreated With BTKi - Full Text View - ClinicalTrials.gov", ClinicalTrials.gov, 15 December 2015 (2015-12-15), XP55287895, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC_T02639910?term=mor00208+AND+ibrutinib&rank=1 [retrieved on 2016-07-12]

MEI WU ET AL: "Novel agents for chronic lymphocytic leukemia", JOURNAL OF HEMATOLOGY & ONCOLOGY, BIOMED CENTRAL LTD, LONDON UK, vol. 6, no. 1, 16 May 2013 (2013-05-16), page 36, XP021151589, ISSN: 1756-8722, DOI: 10.1186/1756-8722-6-36

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. Synergistisk kombinasjon omfattende et antistoff spesifikt for CD19 hvori antistoffet omfatter en HCDR1-region med sekvens SYVMH (SEQ ID NO: 1), en HCDR2-region med sekvens NPYNDG (SEQ ID NO: 2), en HCDR3-region med sekvens GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), en LCDR1-region med sekvens RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), en LCDR2-region med sekvens RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), og en LCDR3-region med sekvens MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6) og Ibrutinib for anvendelse i behandling av ikke-Hodgkins lymfom, kronisk lymfocytisk leukemi og/eller akutt lymfoblastisk leukemi.

2. Synergistisk kombinasjon for anvendelse ifølge krav 1, hvori antistoffet omfatter en variabel tungkjede av sekvensen

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPY
NDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDAMYYCARGTYYYGTRVFDYWG
QGTLTVVSS (SEQ ID NO: 10) og en variabel lett kjede av sekvensen
DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYR
MSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSELPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK (SEQ ID
NO: 11).

3. Synergistisk kombinasjon for anvendelse ifølge kravene 1 eller 2, hvori antistoffet omfatter et tungkjedekonstant domene av sekvensen

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR
VVSVELTVVHQDWLNGKEYCKVSNKALPAAPEEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ
VSLTCLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 12).

4. Synergistisk kombinasjon for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori antistoffet omfatter et lett kjedekonstant domene av sekvensen
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KD STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC. (SEQ ID NO: 13)

5. Synergistisk kombinasjon for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori antistoffet spesifikt for CD19 og Ibrutinib administreres separat.

6. Synergistisk kombinasjon for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori Ibrutinib administreres før administrering av antistoffet spesifikt for CD19.

- 7.** Synergistisk kombinasjon for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori antistoffet spesifikt for CD19 og Ibrutinib administreres samtidig.
- 8.** Synergistisk kombinasjon for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori antistoffet spesifikt for CD19 og Ibrutinib administreres på et tidspunkt hvor begge legemidlene er aktive i pasienten samtidig.
- 9.** Synergistisk kombinasjon for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene for anvendelse i behandling av kronisk lymfocytisk leukemi.
- 10.** Synergistisk kombinasjon for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene for anvendelse i behandling av akutt lymfoblastisk leukemi.
- 11.** Synergistisk kombinasjon for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene for anvendelse i behandling av ikke-Hodgkins lymfom, hvori ikke-Hodgkins lymfomet velges fra gruppen som består av follikulært lymfom, lite lymfocytisk lymfom, slimhinneassosiert lymfoid vev, marginalsone, diffus stor B-celle, Burkitt og mantelcelle.
- 12.** Synergistisk kombinasjon for anvendelse ifølge krav 11, hvori ikke-Hodgkins lymfom er follikulært lymfom.
- 13.** Synergistisk kombinasjon for anvendelse ifølge krav 11, hvori ikke-Hodgkins lymfom er diffust storcellet B-cellelymfom.
- 14.** Synergistisk kombinasjon for anvendelse ifølge krav 11, hvori ikke-Hodgkins lymfom er Burkitts lymfom.
- 15.** Synergistisk kombinasjon for anvendelse ifølge krav 11, hvori ikke-Hodgkins lymfom er mantelcellelymfom.