



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3310814 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45) Translation Published 2023.10.02

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2023.08.02

(86) European Application Nr. 16733812.8

(86) European Filing Date 2016.06.16

(87) The European Application's Publication Date 2018.04.25

(30) Priority 2015.06.16, US, 201562180459 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 validation states MA

(73) Proprietor F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Sveits

(72) Inventor HOTZEL, Isidro, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990, USA
JUNTTILA, Teemu, T., 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990, USA
LI, Ji, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990, USA
SCHEER, Justin, 1012 Paloma Avenue, Burlingame, CA 94010, USA
DICARA, Danielle, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990, USA
ELLERMAN, Diego, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990, USA
SPIESS, Christoph, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990, USA
CARTER, Paul, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990, USA

(74) Agent or Attorney PLOUGMANN VINGTOFT, C. J. Hambros plass 2, 0164 OSLO, Norge

(54) Title **HUMANIZED AND AFFINITY MATURED ANTIBODIES TO FCRH5 AND METHODS OF USE**

(56) References Cited: US-A1- 2015 098 900
US-A1- 2015 166 661
T. Igawa ET AL: "VH/VL interface engineering to promote selective expression and inhibit conformational isomerization of thrombopoietin receptor agonist single-chain diabody", Protein Engineering Design and Selection, vol. 23, no. 8, 24 June 2010 (2010-06-24), pages 667-677, XP055034025, ISSN: 1741-0126, DOI: 10.1093/protein/gzq034

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. Anti-Fc-reseptor-lignende 5 (FcRH5)-antistoff eller FcRH5-bindende antistoffragment derav, hvor anti-FcRH5-antistoffet eller det FcRH5-bindende antistoffragmentet derav omfatter et bindingsdomene som omfatter:

- (a) et VH-domene som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 104 og et VL-domene som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 105;
- (b) et VH-domene som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 106 og et VL-domene som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 107;
- (c) et VH-domene som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 84 og et VL-domene som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 85;
- (d) et VH-domene som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 86 og et VL-domene som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 87;
- (e) et VH-domene som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 88 og et VL-domene som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 89;
- (f) et VH-domene som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 90 og et VL-domene som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 91;
- (g) et VH-domene som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 92 og et VL-domene som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 93;
- (h) et VH-domene som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 96 og et VL-domene som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 97;
- (i) et VH-domene som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 98 og et VL-domene som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 99, eller
- (j) et VH-domene som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 100 og et VL-domene som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 101.

2. Anti-FcRH5-antistoffet eller det FcRH5-bindende antistoffragmentet derav ifølge krav 1, hvor anti-FcRH5-antistoffet eller det FcRH5-bindende antistoffragmentet derav binder til en epitop i det Ig-lignende domenet 9 av FcRH5.

3. Anti-FcRH5-antistoffet eller det FcRH5-bindende antistoffragmentet derav ifølge krav 2, hvor epitopen omfatter en del av aminosyrene 745–850 ifølge SEQ ID NO: 114.

4. Anti-FcRH5-antistoffet eller det FcRH5-bindende antistoffragmentet derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, hvor anti-FcRH5-antistoffet eller det FcRH5-bindende antistoffragmentet derav omfatter en aglykosyleringssetemutasjon.
5. Anti-FcRH5-antistoffet eller det FcRH5-bindende antistoffragmentet derav ifølge krav 4, hvor aglykosyleringssetemutasjonen er en substitusjonsmutasjon i aminosyrerest N297, D265 og/eller P329 i henhold til EU-nummereringen.
6. Anti-FcRH5-antistoffet eller det FcRH5-bindende antistoffragmentet derav ifølge krav 4 eller 5, hvor aglykosyleringssetemutasjonen er en substitusjonsmutasjon valgt fra gruppen som består av N297G, N297A, D265A og P329G.
7. Anti-FcRH5-antistoffet eller det FcRH5-bindende antistoffragmentet derav ifølge krav 6, hvor substitusjonsmutasjonen er en N297G-substitusjonsmutasjon.
8. Anti-FcRH5-antistoffet eller det FcRH5-bindende antistoffragmentet derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1–7, hvor anti-FcRH5-antistoffet er et monoklonalt, humanisert eller kimært antistoff.
9. Anti-FcRH5-antistoffet eller det FcRH5-bindende antistoffragmentet derav ifølge krav 8, hvor anti-FcRH5-antistoffet er et humanisert antistoff.
10. Anti-FcRH5-antistoffet eller det FcRH5-bindende antistoffragmentet derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1–9, hvor anti-FcRH5-antistoffet er et full-lengde-antistoff.
11. Anti-FcRH5-antistoffet eller det FcRH5-bindende antistoffragmentet derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1–10, hvor anti-FcRH5-antistoffet eller det FcRH5-bindende antistoffragmentet derav er et multispesifikt antistoff.
12. Anti-FcRH5-antistoffet eller det FcRH5-bindende antistoffragmentet derav ifølge krav 11, hvor det multispesifikke antistoffet er et bispesifikt antistoff som omfatter et andre bindingsdomene som binder differensieringsklynge 3 (CD3).
13. Anti-FcRH5-antistoffet eller det FcRH5-bindende antistoffragmentet derav ifølge krav 12, hvor det andre bindingsdomenet omfatter følgende seks HVR-er:

- (a) en HVR-H1 som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 115;
- (b) en HVR-H2 som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 116;
- (c) en HVR-H3 som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 117;
- (d) en HVR-L1 som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 118;
- (e) en HVR-L2 som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 119; og
- (f) en HVR-L3 som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 120 eller

hvor det andre bindingsdomenet omfatter følgende seks HVR-er:

- (a) en HVR-H1 som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 115;
- (b) en HVR-H2 som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 116;
- (c) en HVR-H3 som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 121;
- (d) en HVR-L1 som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 118;
- (e) en HVR-L2 som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 119; og
- (f) en HVR-L3 som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 123.

14. Anti-FcRH5-antistoffet eller det FcRH5-bindende antistoffragmentet derav ifølge krav 12, hvor det andre bindingsdomenet omfatter:

- (a) et VH-domene som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 133 og
- (b) et VL-domene som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 134.

15. Anti-FcRH5-antistoffet eller det FcRH5-bindende antistoffragmentet derav ifølge krav 12, hvor det andre bindingsdomenet omfatter:

- (a) et VH-domene som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 137 og
- (b) et VL-domene som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 138.

16. Anti-FcRH5-antistoffet eller det FcRH5-bindende antistoffragmentet derav ifølge krav 12, hvor det andre bindingsdomenet omfatter:

- (a) et VH-domene som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 153 og
- (b) et VL-domene som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 154.

17. Anti-FcRH5-antistoffet eller det FcRH5-bindende antistoffragmentet derav ifølge krav 12, hvor det andre bindingsdomenet omfatter:

- (a) et VH-domene som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 172 og
- (b) et VL-domene som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 173.

18. Anti-FcRH5-antistoffet eller det FcRH5-bindende antistoffragmentet derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1–9 og 11–17, hvor det FcRH5-bindende antistoffragmentet er valgt fra gruppen som består av bis-Fab-, Fab-, Fab'-SH-, Fv-, scFv- og (Fab')₂-fragmenter.

19. Anti-FcRH5-antistoffet eller det FcRH5-bindende antistoffragmentet derav ifølge et hvilket som helst av kravene 12–17, hvor anti-FcRH5-antistoffet eller det FcRH5-bindende antistoffragmentet derav omfatter ett eller flere tungkjedekonstante domener, og hvor det ene eller de flere tungkjedekonstante domenene er valgt fra et første CH₂-domene (CH₂₁), et første CH₃-domene (CH₃₁), et andre CH₂-domene (CH₂₂), og et andre CH₃-domene (CH₃₂).

20. Anti-FcRH5-antistoffet eller det FcRH5-bindende antistoffragmentet derav ifølge krav 19, hvor minst ett av det ene eller de flere tungkjedekonstante domenene er parett med et annet tungkjedekonstant domene.

21. Anti-FcRH5-antistoffet eller det FcRH5-bindende antistoffragmentet derav ifølge krav 20, hvor CH₃₁ og CH₃₂ hver omfatter et fremspring (P₁) eller et hulrom (C₁), og hvor P₁ eller C₁ i CH₃₁ er posisjonert i henholdsvis C₁ eller P₁ i CH₃₂.

22. Anti-FcRH5-antistoffet eller det FcRH5-bindende antistoffragmentet derav ifølge krav 21, hvor CH₃₁ og CH₃₂ møtes ved en grenseflate mellom P₁ og C₁.

23. Anti-FcRH5-antistoffet eller det FcRH5-bindende antistoffragmentet derav ifølge krav 21 eller 22, hvor P₁ omfatter en T366W-substitusjonsmutasjon ifølge EU-nummereringen.

24. Anti-FcRH5-antistoffet eller det FcRH5-bindende antistoffragmentet derav ifølge et hvilket som helst av kravene 21–23, hvor C₁ omfatter T366S-, L368A- og Y407V-substitusjonsmutasjoner ifølge EU-nummereringen.

25. Én eller flere isolerte nukleinsyrer som koder for anti-FcRH5-antistoffet eller det FcRH5-bindende antistoffragmentet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–24.

26. Én eller flere vektorer som omfatter den ene eller de flere isolerte nukleinsyrene ifølge krav 25.

27. Immunkonjugat som omfatter anti-FcRH5-antistoffet eller det FcRH5-bindende antistoffragmentet derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1–24

og et cytotoksisk middel.

28. Sammensetning som omfatter anti-FcRH5-antistoffet eller det FcRH5-bindende antistofffragmentet derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1–24, som videre omfatter et farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff eller fortynningsmiddel.

29. Sammensetningen ifølge krav 28, hvor sammensetningen videre omfatter en PD-1-aksebindende antagonist eller et ytterligere terapeutisk middel.

30. Sammensetningen ifølge krav 29, hvor den PD-1-aksebindende antagonisten er valgt fra gruppen som består av en PD-L1-bindende antagonist, en PD-1-bindende antagonist og en PD-L2-bindende antagonist.

31. Sammensetningen ifølge krav 30, hvor den PD-1-aksebindende antagonisten er en PD-L1-bindende antagonist, eventuelt hvor den PD-L1-bindende antagonisten er valgt fra gruppen som består av MPDL3280A (atezolizumab), MDX-1105, MEDI4736 (durvalumab) og MSB0010718C (avelumab), eventuelt hvor den PD-L1-bindende antagonisten er MPDL3280A (atezolizumab).

32. Sammensetningen ifølge krav 30, hvor den PD-1-aksebindende antagonisten er en PD-1-bindende antagonist, eventuelt hvor den PD-1-bindende antagonisten er valgt fra gruppen som består av MDX 1106 (nivolumab), MK-3475 (pembrolizumab), MEDI-0680 (AMP-514), PDR001 og REGN2810.

33. Sammensetningen ifølge krav 30, hvor den PD-1-aksebindende antagonisten er en PD-L2-bindende antagonist, eventuelt hvor den PD-L2-bindende antagonisten er et antistoff eller et immunoaderesin.

34. Anti-FcRH5-antistoffet eller det FcRH5-bindende antistofffragmentet derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1–24 for anvendelse ved behandling eller forsinkelse av progresjon av FcRH5-positiv kreft hos et individ med behov derav.

35. Anti-FcRH5-antistoffet eller det FcRH5-bindende antistofffragmentet derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1–24 for anvendelse ved forsterking av immunfunksjonen hos et individ som har FcRH5-positiv kreft.

36. Anti-FcRH5-antistoffet eller det FcRH5-bindende antistofffragmentet

derav for anvendelse ifølge krav 34 eller 35, hvor den FcRH5-positive kreften er B-cellekreft.

37. Anti-FcRH5-antistoffet eller det FcRH5-bindende antistoffragmentet derav for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 34–36, hvor anti-FcRH5-antistoffet eller det FcRH5-bindende antistoffragmentet derav skal administreres til individet i en dose på omtrent 0,01 mg/kg/uke til omtrent 50 mg/kg/uke.

38. Anti-FcRH5-antistoffet eller det FcRH5-bindende antistoffragmentet derav for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 34–37, hvor anti-FcRH5-antistoffet eller det FcRH5-bindende antistoffragmentet derav skal administreres til individet med en PD-1-aksebindende antagonist og/eller et ytterligere terapeutisk middel.

39. Anti-FcRH5-antistoffet eller det FcRH5-bindende antistoffragmentet derav for anvendelse ifølge krav 38, hvor den PD-1-aksebindende antagonist og/eller det ytterligere terapeutiske midlet skal administreres før, samtidig med eller etter administreringen av anti-FcRH5-antistoffet eller det FcRH5-bindende antistoffragmentet derav.

40. Anti-FcRH5-antistoffet eller det FcRH5-bindende antistoffragmentet derav for anvendelse ifølge krav 38 eller 39, hvor den PD-1-aksebindende antagonist er valgt fra gruppen som består av en PD-L1-bindende antagonist, en PD-1-bindende antagonist og en PD-L2-bindende antagonist.

41. Anti-FcRH5-antistoffet eller det FcRH5-bindende antistoffragmentet derav for anvendelse ifølge krav 40, hvor den PD-1-aksebindende antagonist er en PD-L1-bindende antagonist, eventuelt hvor den PD-L1-bindende antagonist er valgt fra gruppen som består av MPDL3280A (atezolizumab), MDX-1105, MEDI4736 (durvalumab) og MSB0010718C (avelumab), eventuelt hvor den PD-L1-bindende antagonist er MPDL3280A (atezolizumab).

42. Anti-FcRH5-antistoffet eller det FcRH5-bindende antistoffragmentet derav for anvendelse ifølge krav 40, hvor den PD-1-aksebindende antagonist er en PD-1-bindende antagonist, eventuelt hvor den PD-1-bindende antagonist er valgt fra gruppen som består av MDX 1106 (nivolumab), MK-3475 (pembrolizumab), MEDI-0680 (AMP-514), PDR001 og REGN2810.

43. Anti-FcRH5-antistoffet eller det FcRH5-bindende antistoffragmentet

derav for anvendelse ifølge krav 40, hvor den PD-1-aksebindende antagonist er en PD-L2-bindende antagonist, eventuelt hvor den PD-L2-bindende antagonist er et antistoff eller et immunoadhesin.