



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3328889 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.10.25
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.06.23
(86)	European Application Nr.	16756950.8
(86)	European Filing Date	2016.08.01
(87)	The European Application's Publication Date	2018.06.06
(30)	Priority	2015.07.31, US, 201562199930 P 2016.02.03, US, 201662290896 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	Amgen Research (Munich) GmbH, Staffelseestrasse 2, 81477 München, Tyskland
(72)	Inventor	RAUM, Tobias, c/o Amgen Research (Munich) GmbHStaffelseestrasse 2, 81477 Munich, Tyskland KUFER, Peter, c/o Amgen Research (Munich) GmbHStaffelseestrasse 2, 81477 Munich, Tyskland PENDZIALEK, Jochen, c/o Amgen Research (Munich) GmbHStaffelseestrasse 2, 81477 Munich, Tyskland BLUEMEL, Claudia, c/o Amgen Research (Munich) GmbHStaffelseestrasse 2, 81477 Munich, Tyskland DAHLHOFF, Christoph, c/o Amgen Research (Munich) GmbHStaffelseestrasse 2, 81477 Munich, Tyskland HOFFMANN, Patrick, c/o Amgen Research (Munich) GmbHStaffelseestrasse 2, 81477 Munich, Tyskland LUTTERBUESE, Ralf, c/o Amgen Research (Munich) GmbHStaffelseestrasse 2, 81477 Munich, Tyskland NAHRWOLD, Elisabeth, c/o Amgen Research (Munich) GmbHStaffelseestrasse 2, 81477 Munich, Tyskland

(74) Agent or Attorney ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **BISPECIFIC ANTIBODY CONSTRUCTS BINDING DLL3 AND CD3**

(56) References

Cited: WO-A1-2014/125273
WO-A1-2016/016859
WO-A2-2008/119567
WO-A2-2013/126746

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/>

EP3328889

1

Patentkrav

1. Bispesifikt antistoffkonstrukt omfattende et første bindingsdomene som binder til humant DLL3 på overflaten av en målcelle og et andre bindingsdomene som binder til humant CD3 på overflaten av en T-celle og makak CD3, hvori det første bindingsdomenet binder til en epitop av DLL3 som er omfattet i regionen som avbildet i SEQ ID NO: 260, hvori det første bindingsdomenet binder til en epitop av DLL3 som er omfattet i regionen som avbildet i SEQ ID NO: 258, hvori det første bindingsdomenet omfatter en VH-region omfattende CDR-H1, CDR-H2 og CDR-H3 og en VL-region omfattende CDR-L1, CDR-L2 og CDR-L3 valgt fra gruppen som består av:
- a) CDR-H1 som avbildet i SEQ ID NO: 31, CDR-H2 som avbildet i SEQ ID NO: 32, CDR-H3 som avbildet i SEQ ID NO: 33, CDR-L1 som avbildet i SEQ ID NO: 34, CDR-L2 som avbildet i SEQ ID NO: 35 og CDR-L3 som avbildet i SEQ ID NO: 36;
- b) CDR-H1 som avbildet i SEQ ID NO: 41, CDR-H2 som avbildet i SEQ ID NO: 42, CDR-H3 som avbildet i SEQ ID NO: 43, CDR-L1 som avbildet i SEQ ID NO: 44, CDR-L2 som avbildet i SEQ ID NO: 45 og CDR-L3 som avbildet i SEQ ID NO: 46;
- c) CDR-H1 som avbildet i SEQ ID NO: 51, CDR-H2 som avbildet i SEQ ID NO: 52, CDR-H3 som avbildet i SEQ ID NO: 53, CDR-L1 som avbildet i SEQ ID NO: 54, CDR-L2 som avbildet i SEQ ID NO: 55 og CDR-L3 som avbildet i SEQ ID NO: 56;
- d) CDR-H1 som avbildet i SEQ ID NO: 61, CDR-H2 som avbildet i SEQ ID NO: 62, CDR-H3 som avbildet i SEQ ID NO: 63, CDR-L1 som avbildet i SEQ ID NO: 64, CDR-L2 som avbildet i SEQ ID NO: 65 og CDR-L3 som avbildet i SEQ ID NO: 66;
- e) CDR-H1 som avbildet i SEQ ID NO: 71, CDR-H2 som avbildet i SEQ ID NO: 72, CDR-H3 som avbildet i SEQ ID NO: 73, CDR-L1 som avbildet i SEQ ID NO: 74, CDR-L2 som avbildet i SEQ ID NO: 75 og CDR-L3 som avbildet i SEQ ID NO: 76;

EP3328889

2

- f) CDR-H1 som avbildet i SEQ ID NO: 81, CDR-H2 som avbildet i SEQ ID NO: 82, CDR-H3 som avbildet i SEQ ID NO: 83, CDR-L1 som avbildet i SEQ ID NO: 84, CDR-L2 som avbildet i SEQ ID NO: 85 og CDR-L3 som avbildet i SEQ ID NO: 86;
- 5 g) CDR-H1 som avbildet i SEQ ID NO: 91, CDR-H2 som avbildet i SEQ ID NO: 92, CDR-H3 som avbildet i SEQ ID NO: 93, CDR-L1 som avbildet i SEQ ID NO: 94, CDR-L2 som avbildet i SEQ ID NO: 95 og CDR-L3 som avbildet i SEQ ID NO: 96;
- 10 h) CDR-H1 som avbildet i SEQ ID NO: 101, CDR-H2 som avbildet i SEQ ID NO: 102, CDR-H3 som avbildet i SEQ ID NO: 103, CDR-L1 som avbildet i SEQ ID NO: 104, CDR-L2 som avbildet i SEQ ID NO: 105 og CDR-L3 som avbildet i SEQ ID NO: 106; og
- 15 i) CDR-H1 som avbildet i SEQ ID NO: 111, CDR-H2 som avbildet i SEQ ID NO: 112, CDR-H3 som avbildet i SEQ ID NO: 113, CDR-L1 som avbildet i SEQ ID NO: 114, CDR-L2 som avbildet i SEQ ID NO: 115 og CDR-L3 som avbildet i SEQ ID NO: 116.
- 2.** Antistoffkonstruktet ifølge krav 1, hvori det første bindingsdomenet videre binder til makak DLL3, fortrinnsvis til *Macaca fascicularis* DLL3.
- 20 **3.** Antistoffkonstruktet ifølge krav 1 eller 2, hvori det andre bindingsdomenet binder til humant CD3 epsilon og til *Callithrix jacchus*, *Saguinus Oedipus* eller *Saimiri sciureus* CD3 epsilon.
- 25 **4.** Antistoffkonstruktet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori antistoffkonstruktet er i et format valgt fra gruppen som består av (scFv)₂, scFv-enkeltdomene mAb, diabodies og oligomerer av de foregående formatene.
- 30 **5.** Antistoffkonstruktet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori det første bindingsdomenet omfatter
- a) en VH-region valgt fra gruppen som består av de avbildet i SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 435 og SEQ ID NO: 529; og/eller

EP3328889

3

b) en VL-region valgt fra gruppen som består av de avbildet i SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 436 og SEQ ID NO: 530.

5

6. Antistoffkonstruktet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori det første bindingsdomenet omfatter

a) en VH-region og en VL-region valgt fra gruppen som består av par av en VH-region og en VL-region som avbildet i SEQ ID NO: 37+38; SEQ ID NO: 47+48; SEQ ID NO: 57+58; SEQ ID NO: 67+68; SEQ ID NO: 77+78; SEQ ID NO: 87+88; SEQ ID NO: 97+98; SEQ ID NO: 107+108; SEQ ID NO: 117+118; SEQ ID NO: 435+436; og SEQ ID NO: 529+530, og/eller

b) et polypeptid valgt fra gruppen som består av de avbildet i SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 437 og SEQ ID NO: 531.

7. Antistoffkonstruktet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, omfattende et polypeptid valgt fra gruppen som består av de avbildet i SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 438 og SEQ ID NO: 532.

8. Bispesifikt antistoffkonstrukt omfattende et første bindingsdomene som binder til humant DLL3 på overflaten av en målcelle og et andre bindingsdomene som binder til humant CD3 på overflaten av en T-celle og makak CD3, hvori det første bindingsdomenet binder til en epitop av DLL3 som er omfattet i regionen som avbildet i SEQ ID NO: 260, hvori det første bindingsdomenet binder til en epitop av DLL3 som er omfattet i regionen som avbildet i SEQ ID NO: 259, hvori det første bindingsdomenet omfatter en VH-region omfattende CDR-H1, CDR-H2 og CDR-H3 og en VL-region omfattende CDR-L1, CDR-L2 og CDR-L3 valgt fra gruppen som består av:

EP3328889

4

- a) CDR-H1 som avbildet i SEQ ID NO: 121, CDR-H2 som avbildet i SEQ ID NO: 122, CDR-H3 som avbildet i SEQ ID NO: 123, CDR-L1 som avbildet i SEQ ID NO: 124, CDR-L2 som avbildet i SEQ ID NO: 125 og CDR-L3 som avbildet i SEQ ID NO: 126;
- 5 b) CDR-H1 som avbildet i SEQ ID NO: 131, CDR-H2 som avbildet i SEQ ID NO: 132, CDR-H3 som avbildet i SEQ ID NO: 133, CDR-L1 som avbildet i SEQ ID NO: 134, CDR-L2 som avbildet i SEQ ID NO: 135 og CDR-L3 som avbildet i SEQ ID NO: 136;
- 10 c) CDR-H1 som avbildet i SEQ ID NO: 141, CDR-H2 som avbildet i SEQ ID NO: 142, CDR-H3 som avbildet i SEQ ID NO: 143, CDR-L1 som avbildet i SEQ ID NO: 144, CDR-L2 som avbildet i SEQ ID NO: 145 og CDR-L3 som avbildet i SEQ ID NO: 146;
- 15 d) CDR-H1 som avbildet i SEQ ID NO: 151, CDR-H2 som avbildet i SEQ ID NO: 152, CDR-H3 som avbildet i SEQ ID NO: 153, CDR-L1 som avbildet i SEQ ID NO: 154, CDR-L2 som avbildet i SEQ ID NO: 155 og CDR-L3 som avbildet i SEQ ID NO: 156;
- 20 e) CDR-H1 som avbildet i SEQ ID NO: 161, CDR-H2 som avbildet i SEQ ID NO: 162, CDR-H3 som avbildet i SEQ ID NO: 163, CDR-L1 som avbildet i SEQ ID NO: 164, CDR-L2 som avbildet i SEQ ID NO: 165 og CDR-L3 som avbildet i SEQ ID NO: 166;
- f) CDR-H1 som avbildet i SEQ ID NO: 131, CDR-H2 som avbildet i SEQ ID NO: 439, CDR-H3 som avbildet i SEQ ID NO: 133, CDR-L1 som avbildet i SEQ ID NO: 134, CDR-L2 som avbildet i SEQ ID NO: 135 og CDR-L3 som avbildet i SEQ ID NO: 136;
- 25 g) CDR-H1 som avbildet i SEQ ID NO: 131, CDR-H2 som avbildet i SEQ ID NO: 440, CDR-H3 som avbildet i SEQ ID NO: 133, CDR-L1 som avbildet i SEQ ID NO: 134, CDR-L2 som avbildet i SEQ ID NO: 135 og CDR-L3 som avbildet i SEQ ID NO: 136;
- 30 h) CDR-H1 som avbildet i SEQ ID NO: 131, CDR-H2 som avbildet i SEQ ID NO: 132, CDR-H3 som avbildet i SEQ ID NO: 133, CDR-L1 som avbildet i SEQ ID NO: 441, CDR-L2 som avbildet i SEQ ID NO: 135 og CDR-L3 som avbildet i SEQ ID NO: 136;

EP3328889

5

- i) CDR-H1 som avbildet i SEQ ID NO: 131, CDR-H2 som avbildet i SEQ ID NO: 132, CDR-H3 som avbildet i SEQ ID NO: 133, CDR-L1 som avbildet i SEQ ID NO: 442, CDR-L2 som avbildet i SEQ ID NO: 135 og CDR-L3 som avbildet i SEQ ID NO: 136;
- 5 j) CDR-H1 som avbildet i SEQ ID NO: 131, CDR-H2 som avbildet i SEQ ID NO: 132, CDR-H3 som avbildet i SEQ ID NO: 133, CDR-L1 som avbildet i SEQ ID NO: 443, CDR-L2 som avbildet i SEQ ID NO: 135 og CDR-L3 som avbildet i SEQ ID NO: 136;
- 10 k) CDR-H1 som avbildet i SEQ ID NO: 131, CDR-H2 som avbildet i SEQ ID NO: 132, CDR-H3 som avbildet i SEQ ID NO: 133, CDR-L1 som avbildet i SEQ ID NO: 444, CDR-L2 som avbildet i SEQ ID NO: 135 og CDR-L3 som avbildet i SEQ ID NO: 136;
- 15 l) CDR-H1 som avbildet i SEQ ID NO: 131, CDR-H2 som avbildet i SEQ ID NO: 439, CDR-H3 som avbildet i SEQ ID NO: 133, CDR-L1 som avbildet i SEQ ID NO: 441, CDR-L2 som avbildet i SEQ ID NO: 135 og CDR-L3 som avbildet i SEQ ID NO: 136; og
- 20 m) CDR-H1 som avbildet i SEQ ID NO: 131, CDR-H2 som avbildet i SEQ ID NO: 440, CDR-H3 som avbildet i SEQ ID NO: 133, CDR-L1 som avbildet i SEQ ID NO: 442, CDR-L2 som avbildet i SEQ ID NO: 135 og CDR-L3 som avbildet i SEQ ID NO: 136.

9. Antistoffkonstruktet ifølge krav 8, hvori det første bindingsdomenet videre binder til makak DLL3, fortrinnsvis til *Macaca fascicularis* DLL3.

- 25 **10.** Antistoffkonstruktet ifølge krav 8 eller 9, hvori det andre bindingsdomenet binder til humant CD3 epsilon og til *Callithrix jacchus*, *Saguinus Oedipus* eller *Saimiri sciureus* CD3 epsilon.

- 30 **11.** Antistoffkonstruktet ifølge et hvilket som helst av kravene 8 til 10, hvori antistoffkonstruktet er i et format valgt fra gruppen som består av (scFv)₂, scFv-enkeltdomene mAb, diabodies og oligomerer av de foregående formatene.

EP3328889

6

12. Antistoffkonstruktet ifølge et hvilket som helst av kravene 8 til 11, hvori det første bindingsdomenet omfatter

- 5 a) en VH-region valgt fra gruppen som består av de avbildet i SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 157, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 445, SEQ ID NO: 446, SEQ ID NO: 447, SEQ ID NO: 448, SEQ ID NO: 449, SEQ ID NO: 450, SEQ ID NO: 451, SEQ ID NO: 452, SEQ ID NO: 453, SEQ ID NO: 454, og SEQ ID NO: 455; og/eller
- 10 b) en VL-region valgt fra gruppen som består av de avbildet i SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 456, SEQ ID NO: 457, SEQ ID NO: 458, SEQ ID NO: 459, SEQ ID NO: 460, SEQ ID NO: 461, SEQ ID NO: 462, SEQ ID NO: 463, SEQ ID NO: 464, SEQ ID NO: 465, SEQ ID NO: 466, SEQ ID NO: 467, SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 469, og SEQ ID NO: 470.

15 **13.** Antistoffkonstruktet ifølge et hvilket som helst av kravene 8 til 12, hvori det første bindingsdomenet omfatter

- a) en VH-region og en VL-region valgt fra gruppen som består av par av en VH-region og en VL-region som avbildet i SEQ ID NO: 127+128; SEQ ID NO: 137+138; SEQ ID NO: 147+148; SEQ ID NO: 157+158; SEQ ID NO: 167+168; SEQ ID NO 137+456; SEQ ID NO 137+457; SEQ ID NO 137+458; SEQ ID NO 137+459; SEQ ID NO 137+460; SEQ ID NO 445+138; SEQ ID NO 446+138; SEQ ID NO 447+138; SEQ ID NO 445+460; SEQ ID NO 448+461; SEQ ID NO 449+462; SEQ ID NO 450+463; SEQ ID NO 450+464; SEQ ID NO 450+465; SEQ ID NO 450+466; SEQ ID NO 450+467; SEQ ID NO 450+468; SEQ ID NO 451+463; SEQ ID NO 452+463; SEQ ID NO 453+463; SEQ ID NO 451+468; SEQ ID NO 454+469; og SEQ ID NO 455+470; og/eller
- 20 b) et polypeptid valgt fra gruppen som består av de avbildet i SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 149, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 471, SEQ ID NO: 472, SEQ ID NO: 473, SEQ ID NO: 474, SEQ ID NO: 475, SEQ ID NO: 476, SEQ ID NO: 477, SEQ ID NO: 478, SEQ ID NO: 479, SEQ ID NO: 480, SEQ ID NO: 481, SEQ ID NO: 482, SEQ ID NO: 483, SEQ ID NO: 484, SEQ ID NO: 485, SEQ ID NO: 486, SEQ ID NO: 487, SEQ ID NO: 488, SEQ ID
- 25
- 30

EP3328889

7

NO: 489, SEQ ID NO: 490, SEQ ID NO: 491, SEQ ID NO: 492 og SEQ ID NO: 493.

5 **14.** Antistoffkonstruktet ifølge et hvilket som helst av kravene 8 til 13, omfattende et polypeptid valgt fra gruppen som består av de avbildet i SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 140, SEQ ID NO: 150, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 170; SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 494, SEQ ID NO: 495, SEQ ID NO: 496, SEQ ID NO: 497, SEQ ID NO: 498, SEQ ID NO: 499, SEQ ID NO: 500, SEQ ID NO: 501, SEQ ID NO: 502, SEQ ID NO: 503, SEQ ID
10 NO: 504, SEQ ID NO: 505, SEQ ID NO: 506, SEQ ID NO: 507, SEQ ID NO: 508, SEQ ID NO: 509, SEQ ID NO: 510, SEQ ID NO: 511, SEQ ID NO: 512, SEQ ID NO: 513, SEQ ID NO: 514, SEQ ID NO: 515 og SEQ ID NO: 516.

15 **15.** Antistoffkonstruktet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–7, omfattende eller som består av et polypeptid valgt fra gruppen som består av de avbildet i SEQ ID NO: 517, SEQ ID NO: 518, SEQ ID NO: 519, SEQ ID NO: 520, SEQ ID NO: 521, SEQ ID NO: 522, SEQ ID NO: 523, SEQ ID NO: 524.

20 **16.** Polynukleotid som koder for et antistoffkonstrukt som definert i et hvilket som helst av de foregående kravene.

17. Vektor omfattende et polynukleotid som definert i krav 16.

25 **18.** Vertscelle transformert eller transfektert med polynukleotidet som definert i krav 16 eller med vektoren som definert i krav 17.

30 **19.** Fremgangsmåte for fremstilling av et antistoffkonstrukt ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 15, fremgangsmåten omfattende å dyrke en vertscelle som definert i krav 18 under forhold som tillater ekspresjonen av antistoffkonstruktet og gjenvinner det fremstilte antistoffkonstruktet fra kulturen.

20. Farmasøytisk sammensetning omfattende et antistoffkonstrukt ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 15, eller fremstilt i henhold til fremgangsmåten

EP3328889

8

ifølge krav 19.

5 **21.** Antistoffkonstruktet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 15, eller fremstilt ifølge fremgangsmåten ifølge krav 19, for anvendelse i forebygging, behandling eller lindring av en tumor- eller kreftsykdom eller en metastatisk kreftsykdom.

10 **22.** Antistoffkonstruktet for anvendelse ifølge krav 21, hvori tumor- eller kreftsykdommen er valgt fra gruppen som består av lungekreft, fortrinnsvis SCLC, bryst-, livmorhals-, tykktarm-, kolorektal- endometrium-, hode- og hals-, lever-, eggstokk-, bukspyttkjertel-, prostata-, hud-, mage-, testikkel-, skjoldbruskkjertel-, binyre-, nyre-, blære-, livmor-, spiserør-, urotelial- og hjernesvulst eller -kreft, lymfom, karsinom og sarkom, og en metastatisk kreftsykdom avledet fra et hvilket som helst av de foregående.

15 **23.** Sett omfattende et antistoffkonstrukt ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 15, et antistoffkonstrukt fremstilt i henhold til fremgangsmåten ifølge krav 19, et polynukleotid som definert i krav 16, en vektor som definert i krav 17, og/eller en vertscelle som definert i krav 18.